

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

Julkaisija | Utgivare | Publisher
LÄÄKELAITOS | LÄKEMEDELVERKET |
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
Mannerheimintie 103b
PL | PB 55 FI-00301 Helsinki | Helsingfors | Suomi | Finland
Puh. | Tfn (09) 473 341
Telefaksi | Fax (09) 4733 4297
Internet: www.laakelaitos.fi | www.nam.fi

Päätoimittaja | Ansvarig utgivare | Editor-in-Chief
HANNES WAHLROOS
Ylijohtaja | Överdirektör | Director General
Professori | Professor

Toimitus | Redaktion | Editorial staff
LÄÄKETURVAOSASTO | LÄKEMEDELSSÄKERHET |
SAFETY AND DRUG INFORMATION
Puh. | Tfn (09) 4733 41
Osoitteenmuutokset | Adressändringar | Changes of addresses
Puh. | Tfn (09) 4733 4289

Palaute | Feedback
tabu@laakelaitos.fi

Design
KARI PIIPPO

Jakelu | Distribution
45 200 kpl
ISSN 1236-7427



TABU julkaisee lähinnä lääkevalvontaa, lääkehuoltoa sekä terveydenhuollon laite- ja tarvikevalvontaa käsitteleviä kirjoituksia. Julkaisu tarjoaa palstatilaansa myös lääkeasioista kiinnostuneille keskustelijoille. Lehdessä julkaistut kirjoitukset eivät edusta Lääkelaitoksen virallista kantaa, ellei nimenomaan toisin mainita. Kirjoitusten sisältöä voi lainata lähde mainiten. Kokonaisen kirjoituksen lainaamiseen tulee kuitenkin saada kirjoittajan lupa.

TABU publicerar närmast artiklar om läkemedelsövervakning, läkemedelsförsörjning samt övervakning av medicintekniska produkter. Också debattörer med intresse för läkemedelsfrågor bereds spaltutrymme. De artiklar som publiceras i TABU representerar LäkeMedelsverkets officiella ståndpunkt om och endast om detta uttryckligen omnämns. Innehållet i artiklarna kan citeras med angivande av källan. För återgivande av en hel artikel erfordras emellertid tillstånd av artikelförfattaren.

TABU publishes mainly articles dealing with medicines control, pharmaceutical services, and the control of medical devices. The periodical also serves as a forum for debate or discussion input from authors sharing an interest in the subject matter. The articles published in TABU do not reflect the official views of the National Agency for Medicines, unless specifically stated otherwise. Any articles published may be quoted provided that the source is mentioned. An entire article may, however, not be reproduced without obtaining the author's permission prior to publication.

Pääkirjoitus	3	Lääkehallinnon ja -politiikan läpivalaisu <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	SLE:n hoito ja ennuste <i>Riitta Heikkilä</i>
	8	Kohonneen verenpaineen hoito ACE:n estäjä, angiotensiinireseptorin salpaaja, reniininestäjä vai yhdistelmä? <i>Heikki Ruskoaho</i>
	14	Lääkevaihdon tavoitteet ja niiden toteutuminen <i>Erkki Palva</i>
Uutta lääkkeitä	16	Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmävalmiste <i>Hannu Alho Pirkko Paakkari</i>
	18	Klexane-lääkevalmisteen saatavuus turvattu
Haittavaikutuksista	19	Alkoholista ja tupakasta vieroittavien lääkkeiden kulutus ja haitat <i>Pirkko Paakkari Tiina Karonen Tinna Voipio Marja Forsell</i>
Ex tempore	21	ATC/DDD 2008 -kirja julkaistu
Biologiset lääkkeet	22	Uusi lainsäädäntö kehittyneille terapiavalmisteille <i>Paula Salmikangas</i>
Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista	23	Kehittyvät kuvantamislaitteet <i>Tomi Kauppinen Virpi Tunninen Mika Korttesniemi</i>
	28	Lääketutkimus Suomessa vuonna 2007 <i>Jussi Holmalahti Anu Puomila</i>
Kasvirohdosvalmisteet	30	Kasvirohdosvalmisteet Euroopan komission verkkosivuille <i>Sari Koski</i>
Eläinlääkkeistä	31	Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutusilmoitukset vuodelta 2007 <i>Jonna Kumpulainen</i>

Lue TABUa myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU tai etsi vapaa sana -haulla TABUista artikkeleita Terveysportista http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=tab

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

- Ledare** 34 En genomlysning av läkemedelsförvaltningen och -politiken
Hannes Wahlroos
- 35 SLE-behandling och prognos
Riitta Heikkilä
- 39 Den generiska substitutionens mål och hur de har uppnåtts
Erkki Palva
- Om medicintekniska produkter** 41 Avbildningstekniken utvecklas
Tommi Kauppinen | Virpi Tunninen | Mika Korttesniemi
- Läkemedel för djur** 46 Anmälda biverkningar av sedvanliga läkemedel för djur år 2007 i Finland
Jonna Kumpulainen

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor
<http://www.nam.fi/svenska/publikationer/tabu/index.html>

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 50 Transparency review of pharmaceutical administration and policies
Hannes Wahlroos
- 51 Treatment and prognosis for SLE
Riitta Heikkilä
- 55 ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitors or a combination of these in the treatment of hypertension?
Heikki Ruskoaho
- 61 Achieving the aims of generic substitution
Erkki Palva
- 63 Clinical trials in Finland 2007
Jussi Holmalahti | Anu Puomila

Read TABU also on the web
<http://www.nam.fi/english/publications/tabu/index.html>



Hannes Wahlroos
Ylijohtaja, professori
Lääkelaitos

Lääkehallinnon ja -politiikan läpivalaisu

Pääministeri Matti Vanhasen II hallitus on toteuttamassa laaja-alaista hallinnon ja sen rakenteiden uudistamista. Hallitusohjelman mukaisesti keskuhallintoa uudistetaan mm. siirtämällä ministeriöistä siirrettävissä olevia toimeenpanotehtäviä hallinnon alemmille tasoille. Ministeriötehtävät ja keskusvirastotehtävät erotetaan toisistaan ja keskusvirastotehtävät arvioidaan uudelleen. Ensimmäinen työnäyte oli työ- ja elinkeinoministeriön (TEM) perustaminen ennätysajassa. Hallinnon kehittämis- ja uudistamisprojekteja on meneillään lähes kaikilla hallinnonaloilla.

Myös sosiaali- ja terveysministeriön sektorilla kehittämishakkeet ovat laajoja ulottuen ministeriöstä hallinnonalan virastoihin ja laitoksiin. Ministeriön uusi organisaatorakenne tuli voimaan toukokuun alussa. Lääkehallinto ja -politiikka läpivalaistaan näiden hankkeiden yhteydessä.

Mikään hallinto tai byrokraatia ei voi olla itsetar koitus. On varsin paikallaan, että hallintoa ja politiikan johtamista ja koordinoitua selvitetään ja ravistellaan aika ajoin. Lääkesektorilla tällaista ei ole tapahtunut sitten 1990-luvun alun, jolloin nykyisen hallinnon ja toiminnan rakenteet luotiin. Tähän väliin on osunut sellainenkin historian merkkipaalu kuin Suomen liittyminen EU:n jäseneksi ja lääke- ja laitevalvonnan eurooppalaistuminen.

Hyvien päätösten edellytyksenä ovat aina hyvät selvitykset ja ehdotukset. Tällä kerralla sosiaali- ja terveysministeriö päätti lääkehallinnon kehittämisen osalta tukeutua kokeneen selvityshenkilön, professori Jussi Huttusen valmisteluihin. Hänet kutsuttiin helmikuun alussa selvittämään voimavarojen uudelleen suuntaamista ja toiminnan tehostamista Lääkelaitoksessa ja Lääkehoidon kehittämiskeskuksessa sekä lääkehallinnon osalta myös Stakesissa ja Kansanterveyslaitoksessa. Lisäksi pyydettiin selvittämään Kelan osallistumista lääkkeiden hoidollisen arvon arviointiin. Näiltä osin selvityshenkilö jätti väli-

raporttinsa maaliskuun lopussa ja lausuntokierroskin on jo ehditty käydä. Lääkelaitos korosti lausunnossaan lääkehallinnon voimavarojen, osaamiskeskittymien ja hallinnon tiivistämistä¹.

Kolmas selvittävä asia koski sosiaali- ja terveysministeriön ja Lääkkeiden hintalautakunnan hoitamia lääkeasioita. Tämän selvitysosan (loppuraportti) määräaika oli toukokuun lopussa. Edellä mainittujen selvitystehtävien lisäksi professori Huttunen kutsuttiin lääkepolitiikan hallinnon arvioijana ministeriön organisaation ja toimintojen kehittämistä valmistelemaan hankkeen ohjausryhmän jäseneksi. Loka-kuussa päättyvän hankkeen tavoitteena on muun muassa vahvistaa hallinnonalan strategista ohjausta ja kehittää Lääkelaitoksen ohjaamista.

Suomen lääkepolitiikan selvittäminen ei ole jäänyt vain kansalliseksi arvioinniksi. Sosiaali- ja terveysministeriö kutsui jo edellisen hallituksen aikana LSE:n (*London School of Economics*) professori *Elias Mossialoksen* selvittämään Suomen lääkepolitiikan ongelmia ja mahdollisuuksia. Raportti julkaistiin maaliskuussa tänä vuonna². Lääkepolitiikan koordinaation ja riittävän osaamiskapasiteetin puutteet näyttävät olevan eräitä raportin keskeisiä havaintoja.

Selvittämiseen on kerrankin panostettu riittävästi. Lääkehallinnon ja -politiikan kehittämiseksi kaivataan nyt konkreettisia suuntaviivoja. Lääkelaitos toivoo, että ratkaisut perustuisivat 2010-luvun haasteiden tunnistamiselle ja hyvin toimiville lääkehallinnon ohjausperiaatteille.

1 http://www.laakelaitos.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/Ajankohtaista_Lausunnot_LL_Lausunto_valiraportista_180408.pdf

2 Mossialos E & Srivastava D. Pharmaceutical Policies in Finland. Challenges and opportunities. <http://www.euro.who.int/Document/E91239.pdf>



Riitta Heikkilä
LL, erikoistuva lääkäri
Reumatologian klinikka
HYKS

SLE:n hoito ja ennuste

Systeeminen lupus erythematosus (SLE) on sidekudossairaus, jonka oireet voivat olla hyvin monimuotoisia. Ne voivat vaihdella hyvin lievistä iho- ja niveloireista vaikeisiin elinvaurioihin kuten munuais- ja keskushermosto-oireisiin. Sairaudelle tyypillistä on myös sen aktiivisuusvaiheiden jaksottaisuus.

SLE on esimerkki sidekudossairaudesta, johon liittyy paljon immunologisia poikkeavuuksia, kuten autovasta-aineiden ja immuunikompleksien tuotanto ja immunologisen häiriön pohjalta syntyvät kudonsauriot (1). SLE:n diagnoosi perustuu ACR:n (*American College of Rheumatology*) päivitettyihin luokittelukriteereihin vuodelta 1997 (taulukko 1). SLE-diagnoosiin vaaditaan vähintään neljä yhdestätoista kriteeristä.

Hydroksiklorokiini

Hydroksiklorokiini (HCQ) on pitkään SLE:n hoidossa käytetty peruslääke, jota käytetään erityisesti sairauden lievien oireiden hoitoon, kuten iho- ja niveloireisiin, serosiittien ja lievien hematologisten muutosten hoitoon (1).

Lääkkeen vaikutusmekanismeja ei täysin tiedetä, mutta sen on osoitettu vähentävän inflammatioon osallistuvien sytokiinien, kuten interleukiini-1:n, interleukiini-6:n ja tuumorinekroosifaktorialfan tuotantoa (2, 3). Se vähentää verihiutaleiden aggregaatiota ja adheesiota (4). Lisäksi sillä on edullinen vaikutus lipiditasoihin: HCQ laskee triglyseridi- ja LDL-tasoja (5, 6) ja sillä on myös hypoglykeemista vaikutusta (6).

HCQ-hoidon hyödyllisyydestä SLE-potilailla on tehty useita seurantatutkimuksia. Sen pitkäaikainen käyttö on suojannut SLE-potilaita sairauden aktiivisuusvaiheilta (7, 8) sekä vähentänyt SLE-potilaiden riskiä tromboembolisille tapahtumille (9). Lisäksi jatkuva käyttö vähentää SLE-potilaiden pysyviä sairauden aiheut-

tamia elinvaurioita ja parantaa eloonjäämisennustetta (9, 10). Espanjalaisessa seurantatutkimuksessa (11) malarialääkitystä käyttäneillä SLE-potilailla todettiin 10 vuoden seuranta-aikana vähemmän maligniteetteja kuin vertailuryhmässä.

Metotreksaatti ja atsatiopriini

Myös metotreksaattia käytetään usein lievien ja keskivaikeiden SLE:n oireiden hoitoon. Metotreksaattihoidosta SLE:ssä on useita ei-satunnaistettuja tutkimuksia, joissa on osoitettu hoitovaste erityisesti iho- ja niveloireisiin (12). Metotreksaattihoidoa voidaan käyttää myös muiden SLE:n oireiden, kuten myosiitin ja serosiittien, hoitoon (13, 14). Kahdessa satunnaistetussa tutkimuksessa (15, 16) metotreksaattihoido vähensi SLE-potilaiden yleistä tautiaktiivisuutta verrattuna lumehoitoon. Lääkehoitoryhmässä myös päivittäinen prednisoniannos oli pienempi kuin lumelääkeryhmässä.

Atsatiopriini on ehkä yleisin immunosuppressiivinen lääke, jota käytetään SLE:n hoidossa kortikosteroidia säästävänä hoitona. Atsatiopriinia ei yleensä käytetä sairauden akuuttivaiheissa, vaan se on peruslääke monille SLE-potilaille, joilla on toistuvia sairauden aktivoitumisjaksoja ja tarve suurentaa kortikosteroidiannosta.

Taulukko 1. SLE:n luokittelukriteerit (ACR 1997)

1. Perhosihottuma
2. Diskoidi lupus
3. Valoherkkyys
4. Suun limakalvohaavaumat
5. Artriitit
6. Serosiitti (esim. pleuriitti, perikardiitti)
7. Munuaisvaurio (toistuva proteinuria > 0,5 g/vrk tai solulieriöitä)
8. Neurologiset oireet (esim. epileptinen kohtaus, psykoosi)
9. Hematologinen poikkeavuus (hemolyyttinen anemia, leukopenia tai lymfopenia vähintään kahdesti, trombosytopenia)
10. Immunologinen poikkeavuus (DNA-vasta-aineet, Sm-vasta-aineet tai fosfolipidivasta-aineet)
11. Positiiviset tumavasta-aineet

Mykofenolaattimofetiili

Mykofenolaattimofetiili (MMF) on immunosuppressiivinen lääke, jota on yhä useammin alettu käyttää SLE:n hoidossa (17). Se estää mm. B- ja T-lymfosyyttien proliferaatiota ja vähentää vasta-ainetuotantoa. Sillä ei ole immunologia vaikutuksia munuais-soluihin.

MMF vähentää kokeellisesti mesangiaalisten solujen proliferaatiota. Eläinmalleissa se estää glomerulaaristen, tubulaaristen ja interstitiaalisten solujen proliferaatiota.

MMF vaikuttaa vain vähän kudoksiin, joiden solut ovat pitkälle proliferoituneita (iho, luuydin, neutrofiilit). Sen vuoksi lääkkeellä on yleisesti vähemmän haittavaikutuksia kuin esimerkiksi syklofosfamidilla. Yleisimmät MMF:n haittavaikutukset ovat suolisto-oireita; pahoinvointia, oksentelua, ripulia. Sen käyttöön ei liity merkittävää ovariotoksisuutta kuten syklofosfamidihoidon (17). MMF-hoitoa on käytetty SLE:ssä sairauden monien ilmentymien hoitoon, kuten iho-oireisiin, hematologisiin muutoksiin ja erityisesti nefriitin hoitoon. Sillä on saatu hoitovastetta myös SLE-potilailla, jotka eivät ole hyötynet muista aiemmista immunosuppressiivista lääkityksistä (18, 19).

Lupusnefriitti

Lupusnefriitti on yksi merkittävimmistä SLE-potilaan ennusteseen vaikuttavista elinmanifestaatiosta (1). WHO:n luokittelu jakaa munuaismuutokset kuuteen luokkaan (taulukko 2). Vaikean proliferaatiivisen lupusnefriitin vakiintuneena induktiohoitona on käytetty suonensisäistä kortikosteroidi- ja syklofosfamididihoidon (CYC) pulssihoitoa (CYC 0,5–1 g/m² ja steroidi kuukausittain puolen vuoden ajan, jatkohoitona pulssihoidot kolmen kuukauden välein yhteensä kaksi vuotta). Pidentetyllä hoidolla on saatu parempi vaste ja vähemmän taudin uusiutumisia kuin kuuden kuukauden hoidolla. Hoito on parantanut nefriittipotilaiden ennustet-

ta (20, 21, 22). Syklofosfamidihoidolla on kuitenkin tunnetusti merkittäviä haittavaikutusriskejä, kuten leukopeniaan liittyvät infektiot-ongelmat, gonaditoksisuus ja mahdollinen maligniteettiriski (23, 24). Näin ollen on ymmärrettävää, että etsitään vähemmän haittaa aiheuttavia hoitoja ja hoito-ohjelmia. Euro-Lupus Nephritis Trial -tutkimuksessa (25) on verrattu suuriannoksista syklofosfamidihoidon (kuukausittain 0,5–1 g/m² i.v. puolen vuoden ajan ja kaksi jatkoinfuusiota) kevyempään annostukseen (500 mg i.v. kahden viikon välein kuusi kertaa). Ylläpitohoitona molemmat ryhmät saivat suun kautta atsatiopriiniä. Keskimääräinen seuranta-aika oli 41 kuukautta. Hoitoryhmien välillä ei todettu eroa munuaistaudin remission suhteen (54 % vs. 71 %) eikä munuaistaudin uusiutumisen suhteen (29 % vs. 27 %). Kevyemmän hoidon saaneilla potilailla oli vähemmän haittoja. Nykyään ollaankin siirtymässä syklofosfamidihoidossa lyhyempiin hoitajaksoihin ja pienempiin kumulaatiivisiin lääkeannoksiin.

MMF:n käyttöä vaikean lupusnefriitin induktiohoidossa on verrattu CYC-hoitoon neljässä satunnaistetussa tutkimuksessa. Hoidettuja potilaita oli yhteensä 268 ja suurimmalla osalla lupusnefriitti luokkaa III–IV. Näiden neljän tutkimuksen meta-analyysissä (26) MMF-ryhmän potilaat saavuttivat useammin munuais-

Taulukko 2. Lupusnefriitin luokittelu (WHO)

- I. Normaali
- II. Mesangiaalinen glomerulonefriitti (GN)
- III. Fokaalinen proliferaatiivinen GN
- IV. Diffuusi proliferaatiivinen GN
- V. Membranoottinen GN
- VI. Sklerosoiva GN

taudin osalta remission; suhteellinen riski induktiohoidon epäonnistumiselle oli 0,70 MMF-hoitoryhmässä. Samansuuntainen tulos MMF-ryhmän eduksi oli myös muissa päätetapahtumissa: suhteellinen riski loppuvaiheen munuaissairaudelle tai kuolemalle oli 0,44 CYC-hoitoryhmään verrattuna. Tutkimukset on tehty potilailla, joilla on vaikea lupusnefriitti, mutta melko hyvänä säilynyt munuaisten toiminta. Lupusnefriitin ylläpito- ja hoitoon on verrattu CYC-hoitoa atsatiopriiniin ja MMF-hoitoon (27). Kaiken kaikkiaan atsatiopriinilla tai MMF:lla on saatu paremmat hoitovasteet ja vähemmän haittavaikutuksia kuin CYC-ylläpito- ja hoitoon (27). Taulukossa 3 on nykyinen hoitokaavio vaikean proliferaatiivisen lupusnefriitin hoidosta (28).

Rituksimabi

Rituksimabi on kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine B-solujen pintareseptori CD20:lle. CD20-pintareseptoreja on kaikissa epäkypsissä ja kypsissä B-soluissa, paitsi plasmassoluissa. Ri-

Taulukko 3. Vaikean lupusnefriitin hoitokaavio (28)

Induktihoito

* *Metyyliprednisoloni* i.v. 1 g/3 vrk tai p.o. prednisoni 1 mg/kg, hidas annoksen pienentäminen +
Vaihtoehtoina

* CYC tai * MMF 2–3 g/vrk 6 kk

* normaali: 0,5–1 g/m² i.v./kk x 6 tai

* Euro-Lupus: 500 mg i.v. joka toinen viikko x 6

*Jos ei hoitovastetta, vaihto CYC <-> MMF
tai rituksimabi*

Ylläpitohoito

* *Pieniannos prednisoni* +

* MMF 1–2 g/vrk tai

* *Atsatiopriini* 1–2 mg/kg/vrk

Tukihoito

* *ACE:n estäjä* / *AT II -salpaaja*

* *Luuston suojaus*

* *Sydän- ja verisuonisairauksien primaari- ja sekundaariehkäisy*

tuksimabihoito johtaa B-solujen ohimenevään vajeeseen (29). Rituksimabin virallinen käyttöaihe on vaikean nivelreuma hoito (annos 1 g i.v. joka toinen viikko kaksi kertaa) ja lymfooma (375 mg/m² viikoittain neljä kertaa). Nivelreuman hyvien hoitotulosten innoittamana rituksimabia on kehitetty myös SLE:n ja muiden autoimmuunitautien hoidossa. Rituksimabin käytöstä SLE-potilaille on useita raportteja (30), mutta ei yhtään kontrolloitua tutkimusta. Hoitovasteita on kuvattu vaikeissa muille hoidoille reagoimattomissa tautimuodoissa. Hyviä tuloksia on kuvattu mm. lupusnefriitin, keskushermosto-oireiden ja hematologisten muutosten hoidossa sekä yleisen tautiaktiivisuuden suhteen. Rituksimabilla ei kuitenkaan ole virallista käyttöaihetta SLE:n hoitoon.

Taulukko 4. SLE:n neuropsykiatrisia oireita (32)

Keskushermosto

1. Aseptinen meningiitti
2. Aivoverisuonten sairaus
3. Demyelinoiva oireyhtymä
4. Päänsärky (mm. migreeni, idiopaattinen intrakraniellinen hypertensio)
5. Liikehäiriöt (korea)
6. Myelopatia
7. Epileptiset kohtaukset
8. Akuutti sekavuustila
9. Ahdistuneisuushäiriö
10. Kognitiivinen toimintahäiriö
11. Mielialahäiriö
12. Psykoosi

Aäreishermosto

1. Akuutti inflammatorinen demyelinoiva polyradikulopatia (Guillain-Barrén oireyhtymä)
2. Autonomisen hermoston häiriö
3. Mononeuropatia
4. Myastenia gravis
5. Kraniaalinen neuropatia
6. Pleksopatia
7. Polyneuropatia

Kirjallisuudessa on kuvattu kaksi SLE-potilasta, joille kehittyi vaikea progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) rituksimabihoidon jälkeen. PML on harvinainen, vakava ja usein kuolemaan johtava demyelinoiva sairaus, jota esiintyy vaikeasti immunosuppressoituilla potilailla. Taustalla on polyomavirus JC-infektio, joka voi aktivoitua immunosuppressoituilla potilailla. Reumasairauksien yhteydessä kuvatuista PML-tapauksista lähes 2/3 on ollut SLE-potilailla. Monilla näistä potilaista ei ole ollut voimakasta immunosuppressiivista lääkitystä, joten on arveltu, että SLE sinänsä voisi altistaa progressiiviselle multifokaaliselle leukoencefalopatialle (31).

Keskushermostolupus

Noin 50 %:lla SLE-potilaista ilmenee neuropsykiatrisia oireita sairauden jossakin vaiheessa. SLE:n neuropsykiatristen oireiden luokitteluun kuuluu yhteensä 19 oireyhtymää (32) (taulukko 4). Melko tuoreessa katsauksessa (33) oli seurattu retrospektiivisesti 41 keskushermostolupuspotilasta vuosina 1990–2002. SLE-taudin kesto oli potilailla keskimäärin 5,75 vuotta keskushermosto-oireiden alkaessa. Yleisimpiä oireita olivat päänsärky (54 %), epileptiset kohtaukset (42 %), näköhäiriöt (32 %), väsymys (27 %), hemipareesi (24 %), muistihäiriö (24 %) ja sekavuus (24 %). Keskushermosto-oireet olivat 10 potilaalla (24 %) sairauden ensioireina, ja heillä todettiin myöhemmässä vaiheessa SLE. Suurin osa potilaista (36/41) sai kortikosteroidihoitoa. Osalla potilaita se oli yhdistetty immunosuppressiiviseen hoitoon. Osa potilaista sai muuta tukihoidoa, kuten antitrombotista lääkitystä tai varfariinia, epilepsialääkitystä tai parkinsonlääkitystä. Seuranta-ajan lopussa 5 (12 %) potilasta oli oireetonta, 17:lla (42 %) oli lieviä vaikeuksia, 12:lla (32 %) kohtalaisia vaikeuksia ja 2:lla (5 %) suuria vaikeuksia selviytymisessä. Viisi (12 %) potilasta menehtyi.

Ennuste

SLE-potilaiden kuolleisuus on 3–5 kertainen verrattuna muihin väestöön. Potilaiden ennuste on kuitenkin merkittävästi parantunut viime vuosikymmenien aikana. 1950-luvulla SLE-potilaiden 5 vuoden eloonjäämisennuste oli noin 50 %. Nykyisin potilaiden 10 vuoden eloonjäämisennuste on noin 80 %. Merkittävimmät kuolleisuuteen vaikuttavat tekijät ovat sairauden vaikeusaste ja erityisesti munuaistaudin vakavuus, infektiot, kardiovaskulaarisairaudet ja pahanlaatuiset kasvaimet (1).

Eurooppalaisessa prospektiivisessä seurantatutkimuksessa tarkasteltiin SLE-potilaiden kuolinsyitä vuosina 2000–2004 (34). 12 keskuksista kerättiin noin 2 500 SLE-potilaan tiedot viiden vuoden ajalta. Seuranta-aikana 91 potilasta kuoli. Keskimääräinen sairauden kesto kuolinhetkellä oli 10,2 vuotta (0,1–40 vuotta). Noin kolmanneksella potilaista sairaus oli remissiossa kuolinhetkellä. Lopuilla potilailla sairauden vaikeus yhdessä elinvaurioiden kanssa olivat myötävaikuttavina tekijöinä kuolemaan. Niillä potilailla, joilla sairaus oli kestänyt alle 5 vuotta, aktiivisessa vaiheessa oleva SLE oli useammin myötävaikuttavana tekijänä kuolemaan kuin pitkään sairastaneilla potilailla. Yleisimmät kuolinsyyt olivat infektiot ja kardiovaskulaarisairaudet. Infektioista yleisimpiä olivat keuhko-kuume ja epäselvät sepsikset. Kardiovaskulaarisairauksista yleisimpiä kuolinsyitä olivat sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema ja iskeemiset aivotapahtumat. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta oli kuolemaan myötävaikuttavana tekijänä 17,8 %:lla ja syöpä 8 %:lla (lymfooma 3 %, leukemia 2 %, kiinteä kasvain 3 %).

Sydän- ja verisuonisairauksien riski on suurentunut SLE-potilailla. Mm. hypertonian, diabeteksen ja hyperkolesterolemian esiintyvyys on tavallista suurempi SLE-potilailla. Perinteisten riskitekijöiden lisäksi SLE:n katsotaan olevan itsenäinen riskitekijä

ateroskleroosille. Pitkäaikainen inflammatorinen sairaus johtaa endoteelin ja verisuonien vaurioihin altistaen ateroskleroosin synnylle (35). SLE-potilaiden ennusteen parantamiseksi hoidossa tulee pyrkiä perustaudin aktiiviseen hoitoon. Lisäksi potilaiden hoidossa tulisi kiinnittää huomio perinteisiin ateroskleroosin riskitekijöihin ja hoitaa myös näitä (36).

Kirjoittaja kiittää professori Marjatta Leirisalo-Repoa aiheeseen perehdyttämisestä ja käytännön opastuksesta.

Kirjallisuus

1. Hochberg MC ym. Rheumatology. 3rd edition. Mosby 2003.
2. Sperber K ym. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. J Rheumatol 1993; 20:803-8.
3. Picot S. Chloroquine inhibits tumour necrosis factor production by human macrophages in vitro. J Infect Dis 1991;164:830-1.
4. Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? Arthritis Rheum 1987;30:1435-6.
5. Hodis HN ym. The lipid, lipoprotein and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1993;20:661-5.
6. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. Lupus 1996;5:S16-22.
7. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study on the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. New Engl J Med 1991; 324:150-4.
8. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A Long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. Lupus 1998;7:80-5.
9. Ruiz-Irastorza G ym. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2006;15:577-83.
10. Molad Y ym. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. Lupus 2002; 11:356-61.
11. Ruiz-Irastorza ym. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2007;66:815-7.
12. Kipen Y, Littlejohn GO, Morand EF. Methotrexate use in systemic lupus erythematosus. Lupus 1997;6:385-9.
13. Rothenberg RJ ym. The use of methotrexate in steroid-resistant systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1988;31:612-5.
14. Wilke WS ym. Methotrexate for systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 17 unselected cases. Clin Exp Rheumatol 1991;9:581-7.
15. Carneiro JRM, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999;8:1275-9.
16. Fortin PR ym. Study of methotrexate in lupus erythematosus (SMILE): Significant decreased disease activity and steroid sparing effect in patients without damage. Arthritis Rheum 2001;44:S387.
17. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. Lupus 2005;14:S9-11.
18. Karim MY ym. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatol 2002;41:876-82.
19. Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Lupus 2003;12:633-5.
20. Boumpas DT ym. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340:741-5.
21. Gourley MF ym. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:549-57.
22. Illei GG ym. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med 2001;135:248-57.
23. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. Arthritis Rheum 1998;41:831-7.
24. Radis CD ym. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year-follow-up study. Arthritis Rheum 1995;38:1120-7.
25. Houssiau FA ym. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 2002;46:2121-31.
26. Walsh M ym. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:968-75.
27. Contreras G ym. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971-80.
28. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. Kidney International 2006;70:1403-12.
29. Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. Kidney International 2007;72:676-82.
30. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. Curr Opin Rheum 2005;17: 550-7.
31. Calabrese LH ym. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases. Arthritis Rheum 2007;56: 2116-28.
32. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999;42:599-608.
33. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: A study of 41 patients. Neurology 2007;69:644-54.
34. Nossent J ym. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. Lupus 2007;16:309-17.
35. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007;369:587-96.
36. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. N Engl J Med 2003;349:2379-80.

Kohonneen verenpaineen hoito

ACE:n estäjä, angiotensiinireseptorin salpaaja, reniininestäjä vai yhdistelmä?

ACE:n estäjien on kiistattomasti osoitettu vähentävän sairastavuutta ja kuolleisuutta sydän- ja verisuonisairauksissa ja kohonneen verenpaineen hoidossa. Angiotensiinireseptorien salpaajienkin käyttö on vakiintunut kohonneen verenpaineen hoidossa: niihin pohjautuva hoito vähentää aivohalvauksia ja sepelvaltimotautitapahtumia sekä sydän- ja verisuonisairauskuolemia.

Tässä kirjoituksessa tarkastellaan lyhyesti reniini-angiotensiinijärjestelmää estävien lääkkeiden ominaisuuksia, erityisesti farmakologisia perusteita niiden mahdolliselle samanaikaiselle käytölle kohonneen verenpaineen hoidossa.

Reniini-angiotensiinijärjestelmällä on keskeinen merkitys verenpaineen säätelyssä. *Robert Tigerstedt* ja *Paul Bergman* osoittivat jo vuonna 1898, että munuaiset tuottavat verenpainetta kohottavaa ainetta, jolle he antoivat nimen reniini (1, 2). *Goldblatt* toteasi 1930-luvulla munuaisvaltimon ahtauman aiheuttavan verenpaineen kohoamista, mutta reniini-angiotensiinijärjestelmän keskeinen merkitys sydän- ja verisuonisairauksien patofysiologisessa alkoi paljastua vasta 1970-luvulla (1).

Reniini-angiotensiinijärjestelmää estävistä lääkkeistä angiotensiinia konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät ovat nykyisin hyvin laajassa käytössä verenpainetaudin ja sydämen vajaatoiminnan hoidossa (2, 3). Myös angiotensiinireseptorien salpaajat (ATR-salpaajat) vähentävät sairastavuutta ja kuolleisuutta sydän- ja verisuonisairauksiin (4). Vuonna 2007 uusimpana lääkeryhmänä kliiniseen käyttöön ovat tulleet reniininestäjät (1, 5–7). Toisin kuin epäspesifiseen entsyymiin sitoutuvat ACE:n estäjät, nämä estävät spesifisesti angiotensinogeenin muuttumista reniinin vaikutuksesta angiotensiini I:ksi. Kehitteillä on myös (pro)reniini-reseptorien salpaajia.

Reniini-angiotensiinijärjestelmä

Plasman reniiniaktiivisuus on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkeimmän biologisesti vaikuttavan yhdisteen, angiotensiini II:n, muodostumisnopeutta rajoittava tekijä (kuva seuraavalla aukeamalla). Reniini on spesifinen proteolyttinen entsyymi (aspartyyli-proteaaasi), joka erittyy verenkiertoon munuaisista. Afferentin arteriolin seinämässä on erikoistuneita, reniiniä sisältäviä silealihassoluja (jukstaglomerulaarisoluja), jotka erittävät reniiniä vereen, kun elimistön suolatase on negatiivinen tai verenpaine laskee. Aktiivinen reniini on glykoproteiini, joka koostuu 340 aminohaposta ja jonka puoliintumisaika verenkierrossa on lyhyt, 10–15 minuuttia. Reniini pilkkoo veressä pääasiassa maksassa muodostuvaa angiotensinogeenia angiotensiini I:ksi (2, 3).

Angiotensiini I (angiotensiini-1–10) muuttuu voimakkaasti verisuonia supistavaksi, 8 aminohapon pituiseksi angiotensiini II:ksi (angiotensiini-1–8) angiotensiiniä konvertoivan entsyymin vaikutuksesta (kuva). ACE on karboksipeptidaasi, joka pilkkoo kaksi aminohappoa angiotensiini I:n karboksiterminaalista päästä. ACE on membraaniin sitoutunut suuri entsyymi, jota on erityisen

paljon keuhkojen verisuonten endoteelisoluissa. Epäspesifinä entsyyminä ACE pilkkoo dipeptidejä useista muista peptideistä, ja muuttaa mm. bradykiniinin inaktiiviseksi.

Angiotensiini II muuttuu edelleen angiotensiini III:ksi (angiotensiini-2–8) aminopeptidaasin vaikutuksesta. Biologisesti aktiivinen angiotensiini III stimuloi aldosteronin eritystä lähes yhtä voimakkaasti kuin angiotensiini II. Sen verenpainetta nostava vaikutus on kuitenkin vain 1/4 angiotensiini II:n vaikutuksesta. Angiotensiini I ja angiotensiini II voivat metaboloitua edelleen angiotensiini-1–7:ksi ACE-2:n ja endopeptidaasin vaikutuksesta. Angiotensiini-1–7 saattaa toimia fysiologisena angiotensiini II:n vastavaikuttajana, koska se laajentaa verisuonia sekä estää fibroosia ja hypertrofiaa.

Angiotensiini II:n vaikutukset kohdesoluihin välittyvät spesifisten angiotensiinireseptorien kautta, joita on kaksi pääasiallisinta alatyyppeä, AT1- ja AT2-reseptorit (2, 3). Useimpien kudosten angiotensiinireseptorit ovat pääasiassa AT1-reseptoreita, ja ne välittävätkin kaikki tunnetut verenpainetta kohottavat angiotensiini II:n vaikutukset. Mm. verisuonten sileässä lihaksessa AT1-

reseptorien stimulaatio aiheuttaa verisuonten supistumisen sekä perifeerisen vastuksen ja verenpaineen nousun. AT₂-reseptorien fysiologinen merkitys on vielä epäselvä. Sydän- ja verisuonisairauksien kannalta mielenkiintoista on AT₂-reseptorien määrän lisääntyminen hypertrofisessa sydänkudoksessa ja hyperplastisessa verisuonen intimakerroksessa. AT₂-reseptorien aktivaatio voikin liittyä hypertrofian, fibroosin ja proliferointin estoon sekä vasodilatioon (2, 3)(kuva).

ACE:n estäjät

Kliiniseen käyttöön 1970- ja 1980-lukujen vaihteessa tulleet ACE:n estäjät ovat osoittautuneet tehokkaiksi ja hyvin siedetyiksi kohonneen verenpaineen hoidossa (2, 3). ACE:n estäjät keksittiin 1965 bradykiniiniä vahvistavina peptideinä keihäskäärmeen (*Bothrops jararaca*) myrkyistä. Myrkyistä eristettyjen peptidien havaittiin estävän bradykiniiniä hajottavaa entsyymiä (kininaasi II). Myöhemmin paljastui, että kininaasi on myös angiotensiiniä konvertoiva entsyymi.

ACE:n estäjät vähentävät angiotensiini I:n muuttumista angiotensiini II:ksi sekä systeemisesti että paikallisesti (kuva). Koska ACE:n estäjät vähentävät angiotensiini II:n muodostumista, reniinin erityis ja angiotensiini I:n pitoisuus veressä lisääntyvät negatiivisen palautesäätelyn heikentymisen vuoksi. ACE:n estäjät inhiboivat verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamista inaktiiviseksi aineiksi ja lisäävät verisuonia laajentavien prostaglandiinien ja typpioksidin muodostumista; ne saattavat myötävaikuttaa ACE:n estäjien vaikutuksiin (verenpaineen lasku ja vasemman kammion hypertrofian esto). ACE:n estäjien vaikutuksesta aldosteronin erityis vähenee, koska angiotensiini II on tärkeä aldosteronin tuotannon säätelijä. ACE:n estäjähoidon aikana angiotensiini-1-7:n muodostuminen lisääntyy, mikä myös saattaa osaltaan selittää ACE:n estäjien farmakologisia vaikutuksia.

ACE:n estäjien tavallisin, an-

noksesta riippumaton haittavaikutus (5–20 %) on kiusallinen, kuiva ärsytysyskä. Yskää ilmenee useammin naisilla kuin miehillä, ja se alkaa tavallisesti 1 vk:n–6 kk:n kuluttua lääkehoidon aloitamisesta. ACE:n estäjien aiheuttaman yskä voi johtua bradykiniinin, substanssi P:n, neurokiniini A:n tai prostaglandiinien kertymisestä keuhkoputkiin (2, 3). Vakaava, mutta harvinainen ACE:n estäjien haittavaikutus (0,1–0,2 %) on kasvojen, nenän, suun, huulien, kielen, kurkunpään ja/tai raajojen turvotus. Angioneuroottinen edeema on ilmeisesti annoksesta riippumaton haitta, joka ilmenee usein ensimmäisen hoitoviikon aikana, jopa ensimmäisten tuntien aikana aloitusannoksesta. Angioneuroottisen edeeman tarkkaa syntymekanismia ei tiedetä, mutta se saattaa liittyä bradykiniinin kertymiseen, kudospesifiisiin autovasta-aineisiin tai komplementti-1:een (2, 3).

Angiotensiinireseptorien salpaajat

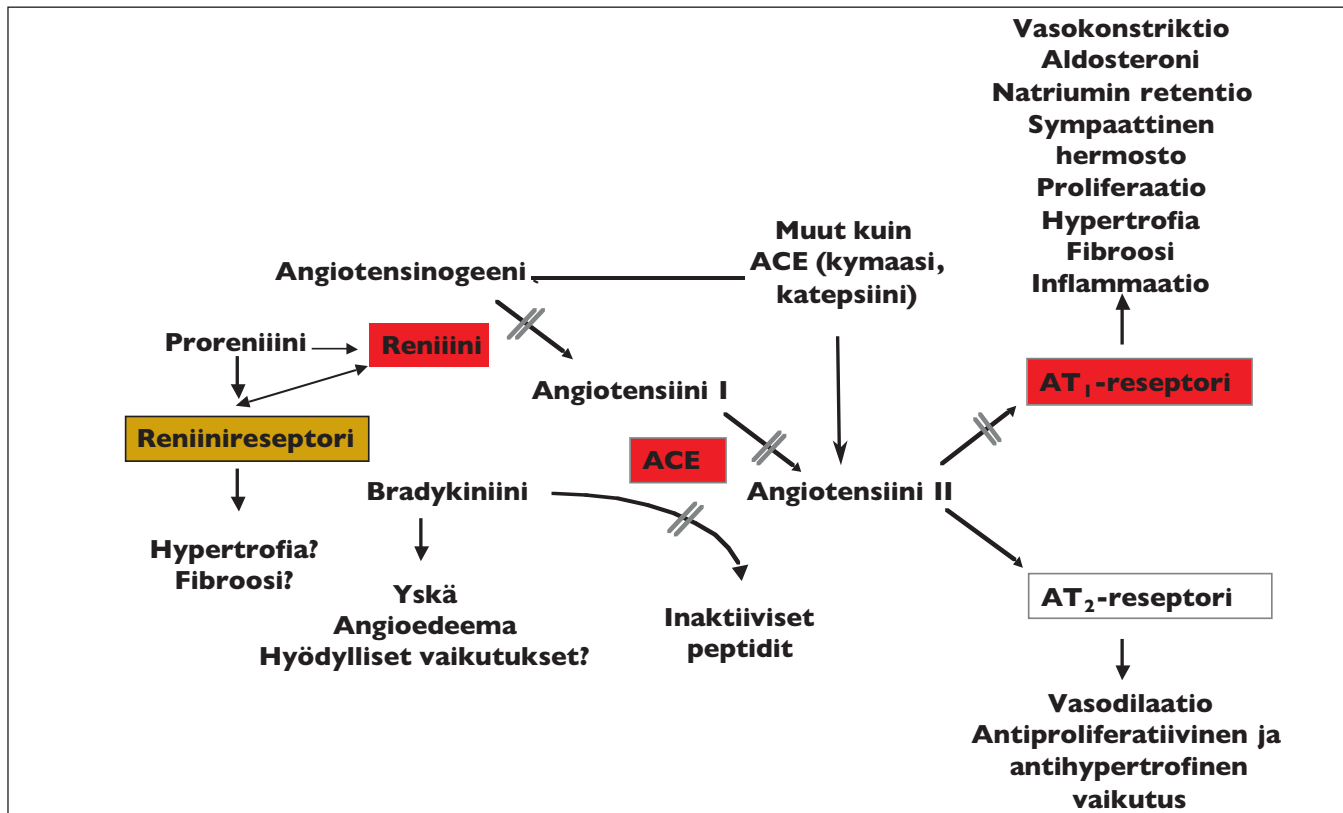
Angiotensiinireseptorien salpaajat vaikuttavat estämällä angiotensiini II:n sitoutumista verisuonten ja muiden kudosten AT₁-reseptoreihin. Ensimmäinen oraalinen ATR-salpaaja losartaani hyväksyttiin kohonneen verenpaineen hoitoon Ruotsissa vuonna 1994 ja Suomessa 1995. Losartaani ja kaikki muut sartaanit ovat erittäin selektiivisiä AT₁-reseptorien salpaajia; useimpien affiniteetti AT₁-reseptoreihin on yli 10 000-kertainen AT₂-reseptoreihin verrattuna, eikä niillä ole siten suoraa vaikutusta AT₂-reseptorien välittämiin biologisiin vasteisiin (2, 3). Angiotensiinireseptorien salpaajat estävät kaikkia tunnettuja AT₁-reseptorien välittämiä verinpainetta kohottavia ja rakenteellisia muutoksia aiheuttavia vaikutuksia (kuva). Angiotensiini II:n esto laajentaa verisuonia ja vähentää aldosteronin erityistä. Vasodilatio on voimakkain arterioleissa. ATR-salpaajat eivät estä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamista inaktiiviseksi aineiksi; toisaalta angiotensiinireseptorien salpaajat estävät tehok-

kaasti kudoksissa muiden kuin ACE-entsyymien (esim. kymaasi) toimesta mahdollisesti muodostuvan angiotensiini II:n vaikutukset. Tämän vuoksi AT₁-reseptorien salpaajan oletetaan aiheuttavan täydellisemmän reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kuin ACE:n estäjän.

ATR-salpaajat estävät angiotensiini II:n reniinin eritystä inhiboivan vaikutuksen, joten plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II:n pitoisuus nousevat erityisesti hoidon alkuvaiheessa. Hoidon aikana veressä kiertävän ja kudoksissa muodostuvan angiotensiini II:n vaikutus kohdistuukin vain salpaamattomiin AT₂-reseptoreihin. Tämän ilmiön biologinen merkitys on vielä epäselvä, mutta selektiivinen AT₁-reseptorien salpaus on edullinen ominaisuus, koska AT₂-reseptorivälitteinen hypertrofiaa estävä vaikutus näyttää olevan farmakologisesti merkittävä ominaisuus. Siten esimerkiksi sydänsoluissa AT₂-reseptorien määrän lisääntyminen saattaisi toimia AT₁-reseptoriaktivaation vastavaikuttajana (kuva). Angiotensiinireseptorien salpaajat ovat hyvin siedettyjä ja niiden haitat liittyvät lähinnä reniini-angiotensiinijärjestelmän estoon.

Reniiniestäjät

Suurimmat edistysaskeleet reniini-angiotensiinijärjestelmän tutkimuksessa on saavutettu viime vuosina reniiniin ja siihen vaikuttavien lääkeaineiden tutkimuksessa (1, 5–7). Reniinin eritystä ja siten koko järjestelmän aktivaatiota säätelevät pääasiallisesti munuaisten perfuusiopaine, distaalisen tubuluksen natriumpitoisuus ja sympaattisen hermoston aktiivisuus (beeta-1-reseptorien aktivaatio) sekä angiotensiini II, joka suoraan estää reniinin eritystä stimuloimalla jukstaglomelulaarisolujen AT₁-reseptoreita (suora negatiivinen palaute, 2). Reniiniestäjät ovat kokonaan uusi verenpainelääkeryhmä, joka vaikuttaa estämällä suoraan järjestelmän ensimmäisen avainentsyymien, reniinin toimintaa, mikä pienentää plasman reniiniaktiivisuutta



Reniiini-angiotensiinijärjestelmä

(kuva). Ensimmäisenä kliniseen käyttöön on hyväksytty aliskireeni vuonna 2007 (1). Se estää angiotensinogeenin muuttumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja II:n sekä aldosteronin pitoisuuksia kilpailemalla angiotensinogeenin kanssa sitoutumisesta reniinin aktiiviseen keskukseen. Aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 2–3 %. Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia. Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana ulosteiden mukana, eikä yhteisvaikutuksia CYP450-entsyymeihin vaikuttavien tai niiden kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ole tiedossa (1). Runsasrasvainen ateria pienentää aliskireenin huippupitoisuutta ja AUC-arvoa, joten tabletti tulisi ottaa kevyen aterian yhteydessä mieluiten samaan aikaan joka päivä.

Aliskireeni on tarkoitettu kohonneen verenpaineen hoitoon yksin tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (1, 5–7). Suositeltu annos on 150 mg kerran vuorokaudessa, ja annos voidaan tarvittaessa suurentaa 300

mg:aan kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaita, eikä ikäihmisillä (1). Useissa kontrolloiduissa, satunnaistetuissa kaksois-sokkotutkimuksissa aliskireeni on alentanut systolista ja diastolista verenpainetta yhtä paljon kuin muut verenpainelääkkeet (1, 4–7). Aliskireenin ja hydroklooritiatsidin verenpainetta alentava vaikutus odotetusti oli additiivinen (8). Haittoja ilmeni aliskireeniä ja lumelääkettä saaneilla potilailla lähes yhtä paljon, ja ripuli on yleisin haittavaikutus. Reniinestäjät eivät angiotensiinireseptorisalpaajien tavoin aiheuta ACE:n estäjille tyypillistä yskää useammin kuin lumelääkettä. Myös angioedeeman ilmaantuvuus on ollut samaa tasoa kuin lumelääkettä ja aliskireeniä saaneilla. Kuten käytettäessä ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia, aliskireenin samankainen käyttö kaliumia säästävän diureetin, kaliumlisän tai muun seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavan lääkeaineen kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Aliskireenin mahdollisista

vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastavuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ei tällä hetkellä ole tietoa. Päätetapahtumatutkimukset reniinin estäjistä ovat kuitenkin käynnistyneet tai käynnistymässä: ALTITUDE-tutkimuksessa tutkitaan aliskireenin vaikutusta tyypin 2 diabeettiseen nefropatiaan ja ATMOSPHERE-tutkimuksessa sairastavuutta ja kuolleisuutta sydän- ja verisuonisairauksiin (9).

Reniiini-angiotensiinijärjestelmän kaksoisesta

Kohonneen verenpaineen hoidossa tärkeintä on riittävä verenpaineen lasku, mihin useimmiten tarvitaan yhdistelmähoitoa. Sen edellytys on, että lääkkeiden yhteisvaikutus on additiivinen tai synergistinen ja että käytetään samanaikaisesti kahta tai useampaa lääkettä, joilla on erilainen vaikutustapa (2). Yhdistelmähoitossa verenpaineen alenemista rajoittavat homeostaattiset tekijät heikkenevät. Esimerkiksi diurettihoitoon liittyy natriumin menetyksen seurauksena reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivaatio, jota voidaan estää tehokkaasti

ACE:n estäjällä, angiotensiinireseptorin salpaajalla tai reniiniestäjällä. Myös reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden yhdistelmät tarjoavat useita teoreettisia etuja (1, 5–7, 10). On havaittu, että ACE:n estäjän teho heikkenee hoidon edetessä, mikä on yhdistetty lisääntyneeseen ACE:sta riippumattomaan angiotensiini II:n muodostukseen ja aldosteronin erityksen lisääntymiseen (ns. escape-ilmiö) (10). Yhdistämällä ACE:n estäjähoidon angiotensiinireseptorien salpaaja angiotensiini II:n kaikki vaikutukset voidaan estää, riippumatta siitä miten angiotensiini II:n on muodostunut. Yhdistelmässä myös ACE:n eston mahdolliset hyödylliset bradykiniinivälitteiset vaikutukset saattavat tehostaa angiotensiinireseptorien salpaajien AT2-reseptorien aktivaatioon liittyviä vaikutuksia (kuva).

Teoreettisesti reniiniestäjän yhdistäminen ACE:n estäjään tai angiotensiinireseptorin salpaajan on myöskin perusteltua, koska sekä ACE:n estäjät että ATR-salpaajat poistavat angiotensiini II:n negatiivisen palautesäätelyn, ja siten lisäävät reniinin eritystä ja plasman reniiniaktiivisuutta (1). Verenpainepotilailla plasman korkea reniiniaktiivisuus myös suurentaa riskiä sairastua sydäninfarktiin (11). Reniiniaktiivisuuden nousu lisää angiotensiini I:n ja edelleen angiotensiini II:n muodostumista. Lisääntyneeseen angiotensiini II:n muodostukseen saattavat osallistua ACE:n ohessa myös kymaasit. Näiden molempien aktiivisuus lisääntyyneen pitkäkestoisen ACE:n estäjähoidon aikana (10). Toisaalta reniinin estäjät eivät vaikuta reniinin kaltaisiin entsyymeihin, kuten katepsiniin D:hen tai toniiniin, jotka verisuonissa osallistunevat angiotensiini I:n muodostumiseen angiotensinogeenistä (5, 10). Aliskireeni vähentää odotetusti ACE:n estäjien ja angiotensiinireseptorisalpaajien aiheuttamaa plasman reniiniaktiivisuuden nousua huomattavasti (1, 5–7).

Kaikki reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät suurentavat plasman reniinipitoisuutta (reniiniproteiinin määrää). Voi-

makkain nousu on todettu reniiniestäjän ja angiotensiinireseptorien salpaajan yhdistelmällä. Reniinipitoisuuden lisääntyminen hoidon aikana on vilkkaan tutkimuksen kohde (12–14), koska on havaittu, että reniini ja proreniini sitoutuvat (pro)reniinireseptoriin (15–18). Näitä on mm. sydämessä, verisuonissa ja munuaisissa, joissa niiden aktivaatio johtanee hypertrofiaan ja fibroosiin. Viimeaikaiset kokeelliset työt osoittavat, että (pro)reniinireseptori voi olla tärkeä verisuonimuutosten kannalta esimerkiksi diabeteksessä (19–20). Tämän vuoksi kehitteillä on (pro)reniinireseptorien salpaajia, jotka saattaisivat sopia hyvinkin yhdistettäväksi muihin reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjiin. Reniinin sitoutuminen reseptoriinsa myös kiihdyttää sen angiotensiini I:ä muodostavaa (katalyyttistä) ominaisuutta ja proreniinin sitoutuminen puolestaan aktivoi reniiniä. Tämän vuoksi (pro)reniinireseptorille on esitetty kahta ominaisuutta: reseptorien aktivaatiota, mikä johtaa hypertrofiaan ja fibroosiin angiotensiinistä riippumatta, sekä reniinin proteolyttisen aktiivisuuden nousua (15–18).

Reniiini-angiotensiinijärjestelmän estäjien yhteiskäyttö

Reniiini-angiotensiinijärjestelmän estäjät soveltuvat kaikenasteisen kohonneen verenpaineen hoitoon. Lievän tai keskivaikean essentiaalisen hypertension ainoana lääkkeenä reniiini-angiotensiinijärjestelmän estäjä teho on yhtä hyvä kuin diureetilla, beetasalpaajalla tai kalsiumkanavan salpaajalla. Riittävä hoitovaste saavutetaan yli puolella potilaista. Kohonneen verenpaineen hoidossa ACE:n estäjä ja angiotensiinireseptorien salpaaja sopii hyvin potilaille, joilla on tyypin 2 diabetes tai nefropatia, koska ne vähentävät proteinuriaa ja hidastavat munuaisten toiminnan heikkenemistä (4). Lisäksi diabeteksen ilmaantuvuus on ACE:n estäjää ja ATR-salpaajaa käytettäessä ollut vähäisempää kuin diureettiin, beetasalpaajaan tai kalsiumkanavan salpaajaan pohjautuvassa ko-

honneen verenpaineen hoidossa (21).

Yhdistelmähoidossa tiatsidiureetin lisääminen tehostaa huomattavasti niin ACE:n estäjän, angiotensiinireseptorien salpaajan kuin reniiniestäjänkin antihypertensiivistä vaikutusta. Lisäksi reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjä saattaa pienentää tiatsidiureettien aiheuttamaa hypokalemian riskiä (2).

Kalsiumkanavan salpaajan yhdistäminen ACE:n estäjään, angiotensiinireseptorien salpaajaan tai reniiniestäjään on myös perusteltua, koska nämä yhdistelmät alentavat tehokkaasti verenpainetta. Samalla kalsiumkanavan salpaajiin liittyvä nilkkaturvotus vähenee merkittävästi (2). Vielä julkaisemattoman ACCOMPLISH-tutkimuksen mukaan ACE:n estäjän yhdistäminen kalsiumkanavan salpaajan on hyödyllisempää kuin ACE:n estäjän yhdistäminen diureettiin korkean riskin potilailla (Jamerson ym., ACC 2008, Chicago). ACCOMPLISH on ensimmäinen päätetapahtumatutkimus, jossa on verrattu aloituslääkkeenä kahden lääkkeen yhdistelmän vaikutusta sairastavuuteen ja kuolleisuuteen kohonneen verenpaineen hoidossa (22). ACE:n estäjän (benatseprili 40 mg) ja kalsiumkanavan salpaajan (amlodipiini 10 mg) yhdistelmällä sairastavuus ja kuolleisuus oli 20 % pienempi kuin ACE:n estäjä/diureetti (benatseprili 40 mg + hydroklooritiatsidi 25 mg) yhdistelmällä. Myös sydänperäisten kuolemien, aivohalvausten ja sydäninfarktien yhteismäärä oli pienempi ACE:n estäjä/kalsiumkanavan salpaajaryhmässä. Ryhmien välinen ero voi osaksi liittyä verenpaineeseen, joka oli merkittävästi matalampi (0,7/1,7 mmHg) ACE:n estäjä/kalsiumkanavan salpaajaryhmässä. Myös suurempi osa potilaista oli hoitotavoitteessa tässä ryhmässä.

Reniiini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden yhteiskäyttö perustuu oletukseen, että käyttämällä samanaikaisesti kahta tai useampaa lääkettä, jotka vaikuttavat eri tekijöihin, saadaan täydellisempi reniini-angiotensiinijärjestelmän esto. Äsket-

täin julkaistussa laajassa ON-TARGET-tutkimuksessa verrattiin ramipriiliin ja telmisartaanin sekä niiden yhdistelmän tehokkuutta ja siedettävyyttä korkean riskin (verisuonisairautta tai diabetesta sairastavien) potilaiden hoidossa (23, 24). 8 576 potilasta sai päivittäin 10 mg ramipriilia, 8 542 sai 80 mg telmisartaania ja yhtä moni kumpaakin lääkettä. Potilaita seurattiin keskimäärin 4–5 vuoden ajan. Tutkimuksessa havaittiin, että yhdistelmähoito ei ollut tehokkaampi ramipriiliin verrattuna ja siihen liittyi enemmän hypotensiota, huimausta, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan häiriöitä. Saman tutkimuksen mukaan angiotensiinireseptorien salpaajat ovat yhtä tehokkaita kuin ACE:n estäjät sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisijöitä, mutta ne ovat paremmin siedettyjä. Tulokset ovat yhdenmukaisia aikaisemmin julkaistun VALIANT-tutkimuksen kanssa, jossa havaittiin että valsartaani (320 mg) oli yhtä tehokas kuin kaptopriili (150 mg) sydäninfarktin sairastaneilla potilailla (25). Myös VALIANT-tutkimuksessa maksimiannokseen ACE:n estäjää (kaptopriili) yhdistetty angiotensiinireseptorien salpaaja (valsartaani) aiheutti hypotensiota ja munuaisten toiminnan heikkenemistä enemmän kuin monoterapia, mutta yhdistelmähoito ei ollut tehokkaampi. Siten korkean riskin potilailla ja sydäninfarktin sairastaneilla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että käyttämällä maksimaalisia annoksia ACE:n estäjistä ja angiotensiinireseptorien salpaajista, päätapahtumien määrä ei vähene enempää kuin monoterapialla. On myös mah-

dollista, että yhdistelmään liittyvät haitat pienentävät hyötyä.

Sen sijaan sydämen vajaatoiminnassa angiotensiinireseptorien salpaajan lisääminen ACE:n estäjään vähentää sairaalahoitajaksoja (26, 27) ja sydän- ja verisuonisairauskuolleisuutta (26). On kuitenkin huomattava, että näissä tutkimuksissa ACE:n annos ei ollut maksimaalinen, vaan perustui lääkärin harkintaan. ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorien salpaajan yhdistelmähoito myös vähentää albuminuriaa enemmän kuin monoterapia jommalla kummalla (28, 29).

Reniiniestäjän yhdistämisestä ACE:n estäjään tai angiotensiinireseptorien salpaajaan ei ole vielä julkaistu päätapahtumatutkimuksia. Vaikutus verenpaineeseen on additiivinen, kun aliskireeni yhdistetään ramipriiliin tai valsartaaniin (30, 31). Aliskireenin ja valsartaanin maksimiannoston yhdistelmähoitoa on tutkittu laajassa (> 1 700 potilasta) tutkimuksessa, joka kesti 8 viikkoa (31). Päämuuttuja tutkimuksessa oli diastolisen verenpaineen aleneminen (mitattu istuen). Yhdistelmähoito alensi verenpainetta merkitsevästi enemmän kuin monoterapia (noin 4/3 mmHg). Plasman reniiniaktiivisuus myös aleni oletetusti yhdistelmähoitoryhmässä (44 %). Verenpainetauti sairastaville diabeetikoille ramipriilihoitoon lisätty aliskireeni sai aikaan verenpaineen additiivisen alenemisen (30). Käytettäessä aliskireeniä yhdessä ACE:n estäjän kanssa diabetespotilailla tai verenpainepotilailla kaliumpitoisuuden suureneminen oli kuitenkin yleisempää. Siten potilailla, joilla on käytössä muita reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviä lääkkeitä ja/tai heikentynyt munuaisten toiminta ja/tai diabetes, on suurentunut hyperkalemiariski aliskireenihoitoa aikana.

Yhdistelmähoito saattaa estää paremmin kuin yksi lääke kohdeelinvaurioita, esimerkiksi sydämen ja verisuonten rakenteellisia muutoksia (2). ALOFT-tutkimuksessa aliskireeni lisättiin vakiintuneeseen hoitoon (ACE:n estäjä, angiotensiinireseptorien salpaaja, beetasalpaaja ja/tai aldosteronire-

septorin salpaaja) hypertensiivisillä sydämen vajaatoimintapotilailla (32). Lumelääkkeeseen verrattuna aliskireeni (150 mg, 12 viikkoa) pienensi plasman NT-proBNP:tä 25 % ja virtsan aldosteronipitoisuutta 21 %. AVOID-tutkimuksessa puolestaan tutkittiin aliskireenin yhdistämistä losartaanihoitoon lumelääkkeeseen verrattuna verenpainepotilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja makroalbuminuria. Aliskireeni (300 mg 24 viikkoa) vähensi proteinuriaa 18 % (1). Vielä julkaisemattomassa tutkimuksessa (ALLAY, Solomon ym., ACC-2008, Chicago), verrattiin aliskireenin (300 mg), losartaanin (100 mg) ja niiden yhdistelmän vaikutusta verenpaineeseen ja vasemman kammion hypertrofiaan (arvioituna magneettitutkimuksen avulla) (9). Tässä tutkimuksessa yhdistelmä ei vähentänyt vasemman kammion hypertrofiaa enempää kuin losartaanimonoterapia, eikä verenpaine alentunut merkittävästi enempää aliskireeni/losartaaniryhmässä.

Lopuksi

Kohonneen verenpaineen hoidossa lääkehoidon tavoitteena on tehokas verenpaineen alentaminen sekä sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentäminen mahdollisimman vähin haitoin. ACE:n estäjät, angiotensiinireseptorien salpaajat ja reniiniestäjät alentavat verenpainetta keskimäärin samansuuruisesti. ACE:n estäjään tai angiotensiinireseptorien salpaajaan pohjautuva hoito vähentää sepelvaltimotapahtumia, aivohalvauksia sekä sydän- ja verisuonitautikuolemia, sen sijaan reniiniestäjistä tutkimukset ovat vasta käynnistyneet. Reniiniestäjät soveltuvatkin kohonneen verenpaineen hoitoon sellaisille potilaille, joille esimerkiksi ACE:n estäjät eivät sovi haittavaikutuksien vuoksi. Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että kaksoisesta, kahden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen yhdistelmähoito tehostaa verenpaineen laskua, mutta tarvitaan lisää vertailututkimuksia näiden yhdistelmien



antihypertensiivisestä vaikutuksesta verrattuna siihen että yhdistetään kaksi kokonaan eri verenpaineen säätelyjärjestelmään vaikuttavaa lääkettä (esim. angiotensiinireseptorin salpaajan yhdistäminen diureettiin tai kalsiumkanavan salpaajaan). Lisäksi uudet päätapahtumatutkimukset ovat välttämättömiä, koska ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorien salpaajan yhdistelmään on liittynyt enemmän hypotensiota, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan häiriöitä monoterapiaan verrattuna. Kahden tai useamman reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjän yhdistäminen saattaisi soveltua verenpainelääkkeeksi erityistapauksissa esimerkiksi hoitoresistensissä hypertensiossa, mutta tästäkin tarvitaan runsaasti lisätutkimuksia.

Kirjallisuutta

- Jensen C, Herold P, Brunner HR. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:399–410.
- Ruskoaho H. Verenpainelääkkeet. Kirjassa *Lääketieteellinen Farmakologia ja Toksikologia*, toim. Olavi Pelkonen, Heikki Ruskoaho, Kustannus Oy Duodecim, 2003, 3. painos, s. 279–334.
- Jackson EK. Renin and angiotensin. Kirjassa Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, toim. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, 2006, 11. painos, 789–821.
- Käypä Hoito-toimitus. *Duodecim* 2006;122:339–40 (<http://www.kaypahoito.fi/kohonnut verenpaine>)
- Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;368:1449–1456.
- Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:519–528.
- Shafiq MM, Menon DV, Victor RG. Oral direct renin inhibition: premise, promise, and potential limitations of a new antihypertensive drug. *Am J Med* 2008;121:265–271.
- Villamil A ym. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217–226.
- Westermann D ym. Renin inhibitors, clinical experience. *J Mol Med* 2008;86:691–695.
- Birkenhäger WH, Staessen JA. Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet* 2007;370:195–196.
- Alderman MH ym. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:1–8.
- Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007;20:587–597.
- Danser AH, Charney A, Feldman DL, Nussberger J, Fisher N, Hollenberg N. The renin rise with aliskiren: it's simply stoichiometry. *Hypertension* 2008;51:e27–28.
- Campbell DJ. Interpretation of plasma renin concentration in patients receiving aliskiren therapy. *Hypertension* 2008;51:15–18.
- Nguyen G ym. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417–1427.
- Scheffe JH, Unger T, Funke-Kaiser H. PLZF and the (pro)renin receptor. *J Mol Med*. 2008;86:623–627.
- Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol* 2008;93:557–563.
- Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension* 2008;51:1259–1264.
- Batenburg WW ym. Aliskiren-Binding increases the half life of renin and prorenin in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr 3. [Epub ahead of print].
- Lu H ym. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2008;118:984–993.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201–207.
- Jamerson KA. Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in patients Living with Systolic Hypertension Trial. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMP-LISH). *J Clin Hypertens* 2003;5(4 Suppl 3):29–35.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
- McMurray JJ. ACE inhibitors in cardiovascular disease—unbeatable? *N Engl J Med* 2008;358:1615–166.
- Pfeffer MA ym. Valsartan in acute myocardial infarction trial investigators. valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
- McMurray JJ ym. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–71.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
- Mogensen CE ym. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440–1444.
- MacKinnon M ym. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8–20.
- Uresin Y ym. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8:190–198.
- Oparil S ym. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221–229.
- McMurray JJV ym. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17–24.



Erkki Palva
Professori
Lääketurvaosaston osastopäällikkö
Lääkelaitos

Lääkevaihdon tavoitteet ja niiden toteutuminen

Lääkekustannukset on viime vuosikymmeninä ollut terveydenhuollon nopeimmin kasvavia menoeriä Suomessa. Avohoidon lääkekustannusten keskimääräinen nousu on ollut vuodesta 1960 aina 2000-luvun alkuun keskimäärin 11 % vuodessa. Kasvu johtuu sekä lääkkeiden käytön lisääntymisestä mm. uusien sairauksien lääkehoidon tullessa mahdolliseksi että läkehoidon jatkuvasta uusiutumisesta siten, että uudet, käyttöön otetut lääkkeet ovat käytöstä poistettuja kalliimpia.

Läkehoidon kustannusten kasvua on yritetty hillitä eri keinoin, joista laajaan käyttöön eri maissa tullut järjestelmä on lääkevaihto eli geneerinen substituuutio. Suomessa ensimmäiset tämänsuuntaiset toimenpiteet tehtiin vuonna 1993, jolloin pantiin toimeen vapaaehtoinen lääkevaihto. Tässä mallissa lääkärin piti aktiivisesti omalla merkinnällään sallia vaihto. Järjestelmä oli käytössä vuoteen 1996, mutta se jäi vaille taloudellista

merkitystä. Vuodesta 1996 oli käytössä vapaaehtoiseen geneeriseen määräämiseen (lääkeaineen geneerisellä nimellä) perustuva malli, joka ei sekään tuottanut mainittavaa tulosta.

Lääkevaihdon malli

Nykyinen malli on ollut käytössä huhtikuusta 2003. Hallituksen esityksessä lääkelain muuttamiseksi lääkevaihdon tavoitteiksi asetettiin kustannustehokkaan läkehoidon edistäminen, lääkkeen määrääjien ja apteekkien työnjaon selkiyttämisen, potilaan itsemääräämisoikeuden parantaminen ja lääkemerkkinoiden kilpailun tehokkuuden lisääminen. Alustavien laskelmien mukaan lääkevaihdon säästöpotentiaali vuoden 2000 kustannustasosta laskien oli 45 miljoonaa euroa, josta arvioitiin ensimmäisenä vuonna toteutuvaksi 15 miljoonaa euroa.

Läkelain muutoksella lääkevaihto toteutettiin siten, että apteekkeille asetettiin velvoite vaihtaa lääkärin määräämä lääkevalmiste hinnaltaan edullisimpaan tai siitä vähäisesti poikkeavaan (ns. hintaputkeen kuuluvaan) valmisteeseen, ellei lääkkeen määrääjä tai ostaja kiellä vaihtoa. Vaihto koskee niitä lääkkeitä, jotka kuuluvat Lääkelaitoksen julkaiseman vaihtokelpoisten lääkkeiden luetteloon. Luettelon laadinnan pääperiaatteena on varmistaa, että vaihto voidaan tehdä turvallisesti niin, ettei lääkkeen vaikutus muutu vaihdon takia. Vaihdon ulkopuolelle jätettiin terapiaryhmiä, joissa hoitotasapaino

on herkkä annosten vaihteluille sekä lääkemuotoja, joissa samanarvoisuuden osoittaminen saattaa olla ongelmallista. Luettelon laatimisperiaatteita on kuvattu tarkemmin Lääkelaitoksen verkkosivuilla <http://www.laakelaitos.fi/laaketieto/laakevaihto/index.html>. Nykyinen luettelo kattaa 46 % myyntiluvallista lääkevalmisteista.

Lääkevaihdon ulkopuolelle suljettiin lisäksi vuonna 2006 tehdyllä lääkelain muutoksella lääkkeet, joilla on voimassa oleva menetelmäpatentti Suomessa sekä tuotepatentti vähintään viidessä ETA-maassa. Viitehintajärjestelmän käyttöönottoa koskevassa toukokuussa 2008 lausunnolla olleessa lakiehdotuksessa esitetään luopumista edellä mainitusta patenteista koskevasta rajauksesta. Lääkelaitos on kannattanut ehdotusta.

Kokonaissäästöt

Lääkevaihdon ensimmäisenä vuonna toteutuneiksi kokonaissäästöiksi laskettiin 88,3 miljoonaa euroa (6 % lääkekustannuksista). Tästä yksi kolmasosa oli seurausta suoraan lääkevaihdesta ja kaksi kolmasosaa vaihdon aiheuttamasta hintakilpailusta. Säästöt vuonna 2007 olivat 35,6 miljoonaa euroa, josta toinen puoli koitui suoraan asiakkaiden ja puolet korvausjärjestelmän hyväksi.

Vuonna 2007 Kela korvasi yhteensä 34,8 miljoonaa reseptiä, joista 22 miljoonaa koski vaihtokelpoisia lääkkeitä (taulukko).

Eri terapia-alueilla ja lääkeriippimissä tapahtunut kehitys ha-

Lääkevaihdon toteutuminen 2007

Vaihtokelpoisia reseptejä 22 miljoonaa

Vaihdettu 11,9 %

Lääkäri määrännyt hintaputken rajoissa olevan lääkkeen 74,7 %

Asiakas kieltänyt lääkevaihdon 9,7 %

Lääkäri kieltänyt lääkevaihdon 0,2 %

Lääkettä ei vaihdettu muusta syystä 3,5 %

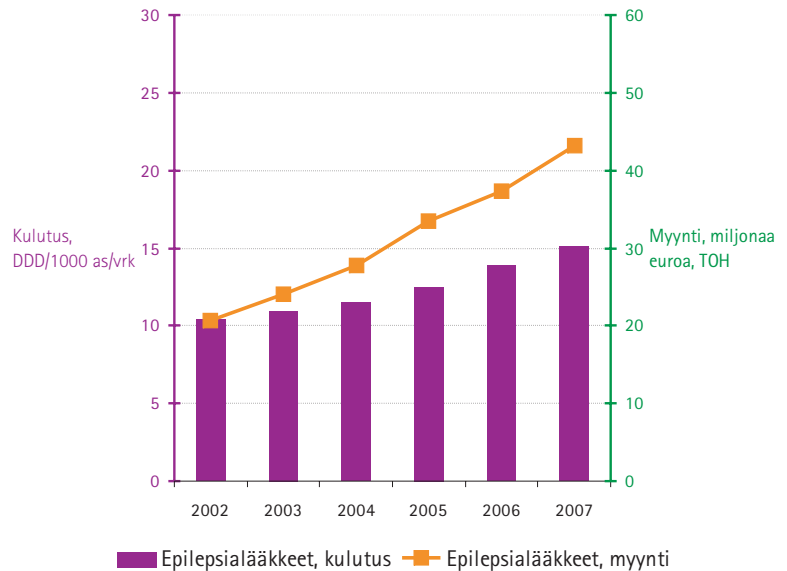
vainnollistaa hyvin lääkävaihdon merkitystä. Kuvassa 1 on esitetty epilepsialääkkeiden myynnin ja kulutuksen kehitys vuosina 2002–2007. Epilepsialääkkeet eivät kuulu lääkävaihdon piiriin, ja siksi tämän ryhmän kehitystä voidaan tavallaan pitää vertailuesimerkkinä yleisestä kehityksestä. Tarkastelujaksolla kustannukset ovat kasvaneet huomattavasti lääkkeiden käyttömäärää nopeammin, mikä on seurausta uusien, suhteellisesti kalliimpien lääkkeiden käyttösuuden kasvusta koko lääkeryhmässä. Koko lääkekulutus ja -kustannukset ovat takavuosina käyttäytyneet tämän esimerkin suuntaisesti.

Kuvan 2 masennuslääkkeiden käyttöä ja myyntiä koskeva kehitys osoittaa, mitä lääkävaihdon on saavutettavissa edellisen tapaisella lääkähoidon alueella, jossa myös otetaan käyttöön uusia, aiempaa kalliimpia lääkkeitä: kulutus on lisääntynyt vuodesta 2002 yli 40 prosenttia, mutta kustannukset ovat samaan aikaan pienentyneet yli 30 prosenttia. Lääkävaihdon käyttöönotto on näin antanut tilaa myös uusien, vaihdon ulkopuolella olevien lääkkeiden käytölle ilman, että kokonaiskustannukset ovat nousseet.

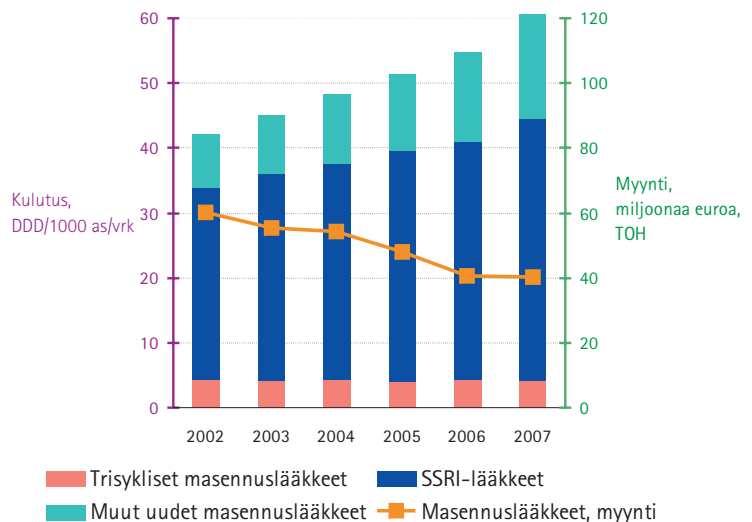
ACE:n estäjien ryhmä kuvassa 3 on esimerkki tilanteesta, jossa lääkävaihdon vaikutus on erityisen suuri: vaikka käyttö on lisääntynyt yli 50 % vuodesta 2002, niin kustannukset ovat samana aikana pienentyneet 80 prosenttia.

Vaihtokelpoisten lääkevalmisteiden luettelon laatimisperiaatteisiin kuuluu, että sen avulla varmistetaan lääkävaihdon onnistumisen turvallisella tavalla ilman yllättäviä lääkevasteen muutoksia tai haittavaikutuksia. Lääkelaitoksen tietoon on tullut ainoastaan joitakin yksittäisiä ilmoituksia, joissa lääkkeen haittavaikutuksen tai puuttuvan tehon on epäilty liittyvän lääkkeen vaihtamiseen.

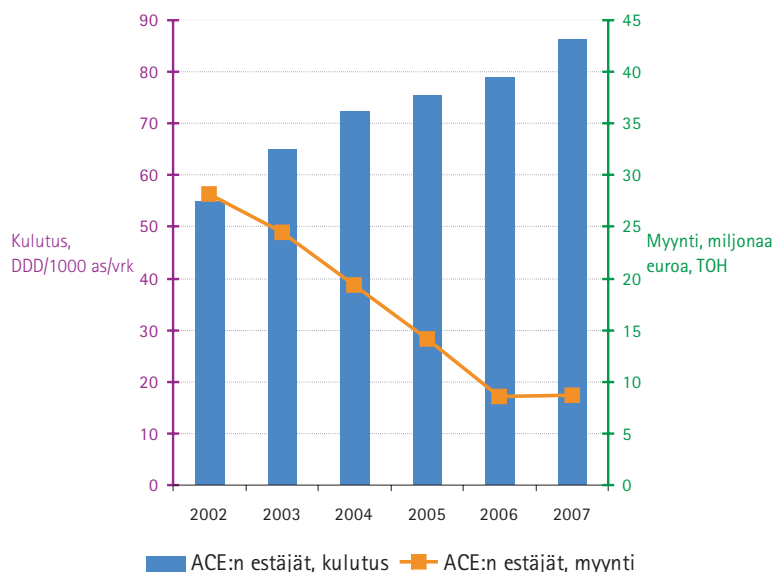
Koko lääkävaihdon voimassaoloa tarkasteltaessa voidaan todeta, että vaihto on hyvin vaikiintunutta laajuudeltaan ja säästöjen määrän suhteen. Järjestelmän säästötavoitteet näyttävät näin toteutuneen kohtuullisesti ilman lääkähoidon tehoon tai turvallisuuteen liittyviä ongelmia.



Kuva 1. Epilepsialääkkeiden kulutus ja myynti 2002–2007.



Kuva 2. Masennuslääkkeiden kulutus ja myynti 2002–2007.



Kuva 3. ACE:n estäjien kulutus ja myynti 2002–2007.

Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmävalmiste Suboxone 2 mg/0,5 mg ja 8 mg/2 mg resoribletti SP Europe

Sosiaali- ja terveysministeriö antoi tammikuussa 2008 uuden asetuksen 33/2008 opioidiriippuvaisten potilaiden hoidosta. Asetuksessa määritellään opioidiriippuvuus, korvaushoidon edellytykset, hoidon toteuttaminen, hoitosuunnitelman laatiminen, korvauslääkehoidot, niiden toteuttaminen ja seuranta. Asetuksessa määritellään myös apteekkijakelusta siten, että apteekkisopimuksella saa buprenorfiinia ja naloksonia sisältävää yhdistelmävalmistetta määrätä lääkemääräyksellä apteekista toimitettavaksi potilaan allekirjoittaman, 2 §:n 4 kohdassa tarkoitetun apteekkisopimuksen perusteella niin kauan, kun sopimus on voimassa. Lisäksi asetuksessa mainitaan, että korvaushoito tulee hoidon pitkäkestoisuuden vuoksi pyrkiä toteuttamaan mahdollisimman lähellä potilaan asuinpaikkaa.

Opioidiriippuvuus on krooninen ja usein vaikeahoitoinen sairaus, joka hoitamattomana johtaa usein ennen aikaiseen kuolemaan. Erityisesti hoitamattomaan opiaattiriippuvuuteen liittyy suuri yliannostukseen liittyvä kuolemanvaara (1–3). Buprenorfiini-korvaushoidon tehosta on vahvaa näyttöä (4–5). Buprenorfiini-korvaushoito lisää potilaiden kiinnittymistä hoitojärjestelmään, vähentää huumeiden käyttöä, tarttuvien tautien leviämistä neurolojen kautta ja rikollisuutta (6). WHO on määritellyt buprenorfiinin ns. välttämättömäksi lääkkeeksi opioidiriippuvuuden hoitamiseksi, ja useat kansalliset opiaattiriippuvuuden hoitosuosituksukset myös määrittelevät buprenorfiinin välttämättömäksi lääkkeeksi. Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmävalmiste on yhtä tehokas kuin buprenorfiinivalmiste. Korvaushoidossa toisena lääkevaihtoehtona on metadoni. Metadonin väärinkäyttöön liittyy yliannostuskuoleman vaara. Buprenorfiinin käyttöön ei sen kattovaikutuksen vuoksi liity yliannostusvaaraa, mutta bentsodiatsepiinien ja alkoholin kanssa käytet-

tynä buprenorfiinin on raportoitu aiheuttaneen yliannostuskuolemia. Lisäksi metadoni voimakkaamman rauhoittavan vaikutuksen vuoksi ei sovellu kaikille potilaille. Toistaiseksi korvaushoitojen käyttö huumehaittojen vähentämisessä on jäänyt vähäisemmäksi Suomessa kuin muissa länsimaissa. Syynä tähän lienee ainakin osittain ne näkemykset, joiden mukaan opioidikorvaushoito ei olisi kuntouttava, vaan hoito varmistaisi riippuvuuden jatkumisen. Kuitenkin kiistatta tutkimustiedon ja kansainvälisen kliinisen kokemuksen mukaan opioidikorvaushoito on tehokas perusta psykososiaaliselle kuntoutukselle. Uusi kansallinen asetusta mahdollistaakin nyt hoidon laajan käyttöönoton.

Lääkkeen käyttö

Suboxone on tarkoitettu opioidiriippuvuuden hoitoon lääketieteellisen, sosiaalisen ja psykologisen hoidon osana yli 15-vuotiaille henkilöille, jotka haluavat irtautua riippuvuudestaan.

Opioidiantagonisti naloksoni on mukana valmisteesta estämäs-

sä väärinkäyttöä. Suun kautta otetun Suboxonen vaikutus on sama kuin buprenorfiinilla yksinään, mutta suoneen annettuna naloksoni aiheuttaa opioideista riippuvaiselle vieroitusoireita.

Hoito suositellaan aloitettavaksi 1–2 resoribletille miedompaa vahvuutta (2 mg/0,5 mg). Annos säädetään potilaan tilan kliinisen ja psykologisen arvion mukaan, korkeintaan annokseen 24 mg buprenorfiinia vuorokaudessa. Tilan vakiinnuttua voidaan siirtyä ensin joka toinen päivä ja myöhemmin mahdollisesti kolme kertaa viikossa tapahtuvaan lääkkeen ottamiseen.

Lääkkeen saamiseen tarvitaan alkuperäinen resepti ja potilaan allekirjoittama apteekkisopimus. Sopimuksessa potilas sitoutuu noutamaan lääkkeet vain yhdestä apteekista ja suostuu siihen, että apteekista voidaan antaa hoitoa koskevaa tietoa hoitavalle lääkärille ja tiedon apteekkisopimuksesta muille apteekkeille.

Raskaana olevien potilaiden korvaushoidossa ei käytetä Suboxonea, vaan erityisluvalla hankittavaa pelkkää buprenorfiinia (kauppanimi Subutex).

Farmakologia

Suboxone sisältää osittaista opioidiagonisti-antagonisti buprenorfiinia ja opioidiantagonisti naloksonia.

Buprenorfiini on myy-reseptorin agonisti ja kappa-reseptorin salpaaja, naloksoni lyhytvaikutteinen myy-reseptorin salpaaja.

Buprenorfiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 90 minuuttia sublinguaalisen annon jälkeen. Puoliintumisaika on runsaat 30 tuntia. Suun kautta otettu naloksoni on tuskin mitattavissa plasmasta ja sen puoliintumisaika on noin tunti. Maksan vajaatoiminnassa buprenorfiinin vaikutus voi pitkiä, ja annoksen suurentaminen tulee tehdä varoen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen vaikea maksan vajaatoiminta. Vaikea maksan vajaatoiminta on hoidon vasta-aihe.

Kliiniset tutkimukset

Tärkein tutkimus on amerikkalainen neljän viikon satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa 326 heroiinin käyttäjää sai joko buprenorfiinia (16 mg/vrk; n=105) tai buprenorfiini-naloksonia (16 mg/vrk + 4 mg/vrk; n=109) tai lumelääkettä (n=109) (7). Tutkimuksen suoritti loppuun 85 % buprenorfiinilla, 84 % Subutexilla ja 77 % lumevalmisteella hoidetuista potilaista. Tutkimusta jatkettiin avoimena Suboxone-hoitona pisimmillään 52 viikkoa.

Noin puolet tutkimukseen osallistuneista olivat saaneet aiemmin korvaushoitona metadonia tai sen johdannaista (kaupp nimi Orlaam, jota ei enää käytetä EU:ssa). Potilaista 65 % oli miehiä ja 35 % naisia; keski-ikä oli 37,6 vuotta.

Neljän viikon aikana vieroitussymptomeita esiintyi 18 %:lla buprenorfiiniryhmässä, 25 %:lla Subo-

xone -ryhmässä ja 37 %:lla lumeryhmässä. Buprenorfiinin oma antagonistinen vaikutus siis näkyi jo annoksella 16 mg:a vuorokaudessa, ja naloksoni voimisti vieroitussymptomeita edelleen. Virtsasta tehdyt opioidimääritykset osoittivat tutkimuslääkkeisiin kuuluvien opioidien käytön jatkuneen suurimmalla osalla: puhtaita näytteitä antoi 20,7 % buprenorfiinin, 17,8 % Suboxonen ja 5,8 % lumeen käyttäjistä. Avoimen jatkotutkimuksen aikana puhtaiden näytteiden osuus vaihteli 35–67 %:n välillä.

Opioidihimo, *craving*, väheni aktiivihoidon aikana (katso taulukko).

Toisessa laajassa avoimessa tutkimuksessa seurattiin Suboxonen käyttöä vuoden ajan USA:n hoito-olosuhteissa (8). Hoito aloitettiin 582 opioidiaddiktilla (miehiä 386). Hoito aloitettiin 4 mg:n, 8 mg:n tai 16 mg:n annoksella, minkä jälkeen useimmille määrätty vuorokausiannos oli 8–16 mg. Hoitosuunnitelma toteutui 189 potilaalla (32 %), joista 162 käytti Suboxonea vähintään 47 viikkoa. Kolmen, kuuden ja 12

kuukauden hoidon jälkeen opioididipositiivisten virtsanäytteiden osuus oli 30 %, 24 % ja 19 % (lähtötilanteessa 91 %).

Finchin ja kumppaneiden julkaisussa esitetään kahden vuoden tulokset 71 opioidiaddiktin hoidosta yksityispraktiikassa (9). Potilaiden opioidiriippuvuuden keskiarvo oli neljä vuotta, ja 30 % oli ollut aikaisemmin korvaushoidossa. Suboxonen annos oli keskimäärin 10 mg (2–24 mg) vuorokaudessa. Hoidon aloittamisen jälkeen noin 80 % virtsanäytteistä oli negatiivisia muiden opioidien suhteen, joskaan oksikodonitestausta ei aina tehty. 43 % potilaista pysyi hoidossa kaksi vuotta.

Buprenorfiini on ollut laajasti väärinkäytetty aine Suomessa. Suonensisäisten huumeiden käyttäjistä 73 % ilmoitti sen yleisimmin käyttämäkseen aineeksi (10). Heistä 75 % kertoi käyttävänsä sitä vieroitussymptomien hoitoon. Useimmat olivat kokeilleet myös buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmää suonensisäisesti, mutta 80 % käyttäjistä ilmoitti kokemuksen olleen huono.

	N	Buprenorfiini	N	Buprenorfiini + naloksoni	N	Lume
lähtötaso	104	63,3 ± 2,7	109	62,4 ± 2,6	109	65,6 ± 2,4
viikko 1	104	45,7 ± 2,3	108	44,4 ± 2,2	107	60,5 ± 2,2
viikko 2	93	33,3 ± 2,6	98	33,8 ± 2,4	100	57,0 ± 2,3
viikko 3	89	35,6 ± 2,8	95	30,2 ± 2,6	90	54,4 ± 2,6
viikko 4	86	33,0 ± 3,0	86	29,8 ± 2,8	79	55,1 ± 2,8

Potilaiden arvio opioidihimosta (*craving score*, keskiarvo ± SE).

Haittavaikutukset ja turvallisuus

Myyntilupa-aineistossa on tiedot Suboxonen käytöstä 1 631 potilaalla, joista 1 158 on käyttänyt sitä vähintään 3 kuukautta. Suomalaisessa tutkimuksessa on pisimmät seuranta-ajat, 75 viikkoon saakka.

Yleisimmät hoitoon liittyneet haitat (päänsärky, ahdistuneisuus, hikoilu, mahakivut, pahoinvointi, ripuli, unettomuus) liittyvät vieroitusoireisiin. Vakaviksi haitoiksi luokitelluista yleisin oli maksa-arvojen kohoaminen. Kaikkiaan 16 %:lla buprenorfiinia käyttäneistä maksa-arvot olivat vähintään kolminkertaiset verrattuna normaaliin ylärajaan jossakin tutkimuksen vaiheessa, mutta yleensä hoidon jatkaminen ei pahentanut tilannetta vaan arvot alenivat takaisin. Muita yleisiä vakavia haittoja olivat masennus (35 potilasta) ja yliannostustapaukset (25 potilasta). Pahoinvointi ja oksentelu olivat yleisiä hoidon keskeyttämisen syitä.

Kirjallisuus

1. Kakko J, von Wachenfeldt J, Svanborg KD ym. Mood and neuroendocrine response to a chemical stressor, me-tyrapone, in buprenorphine-maintained heroin dependence. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 15;63(2):172–7.
2. Kakko J, Grönbladh L, Svanborg KD ym. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007 May;164(5):797–803.
3. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):662–8.
4. Salaspuro M, Alho H, Autti-Rämö I ym. Huumeongelmaisen hoito. *Duodecim* 2006;122(19):2352–3.
5. Huumeongelmaisen hoito Käypä hoito -suositus *Duodecim* 2006. <http://www.kaypahoito.fi/>
6. Amato L, Davoli MCAP, Ferri M, Faggiano, FRPM. 2005. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat* 28,321–329.
7. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S ym. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003;349:949–958.
8. Myyntiluhakemuksen aineistoa; osittain julkaistu. Amass L ym. Bringing buprenorphine-naloxone detoxification to community treatment providers: the NIDA Clinical Trials Network field experience. *Am J Addict* 2004;13 suppl 1:542–66.
9. Finch JW, Kamien JB ja Amass L. Two-year experience with buprenorphine-naloxone (Suboxone) for maintenance treatment of opioid dependence within a private practice setting. *J Addict Med* 2007;1:104–110.
10. Alho H, Sinclair D, Vuori E. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2007;88:75–78.

Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskuksen ja terveysministeriön asetus buprenorfiinin tai metadonin käytöstä opioidiriippuvaisten vieroitus- ja korvaushoidossa tuli voimaan helmikuussa 2008.

Suboxone on opioidiriippuvuuden hoitoon ja vieroitukseen tarkoitettu buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmävalmiste. Koska naloksoni aiheuttaa vieroitusoireita opioidien käyttäjälle, Suboxonen oletetaan olevan pelkkää buprenorfiinia vähemmän todennäköinen valmiste suonensisäiseen väärinkäyttöön.

Klexane-lääkevalmisteiden saatavuus turvattu

Lääkelaitos on päättänyt erakohtaisesti vapauttaa lääketukkukauppaan pysäytetyt Klexane-erät, jotta välttämätön verisuonitukosten ehkäisy ja hoito on mahdollista.

Enoksapariini on pilkotusta hepariinista edelleen puhdistettu lääkeaine, jonka käyttöaihe on leikkauksien jälkeisen laskimotukoksen ehkäisy. Lääkelaitoksen päätöksen taustalla ovat enoksapariiniin liittyvät kansainväliset saantihäiriöt. Saantihäiriöt ovat seurausta lääkevalmisteiden raaka-aineen, hepariinin epäpuhtausongelmista.

Vapautetut erät sisältävät epäpuhtauksia määrinä, joiden ei voida katsoa vaarantavan valmisteiden turvallista käyttöä. Turvallisen käytön takaamiseksi Lääkelaitos on liittänyt kyseisten erien käyttöön erakohtaisia suosituksia ja rajoituksia mm. antotavasta. Tietyissä hepariinin raaka-aine-erissä havaittu epäpuhtaus on tunnistettu glykosamiiniglykaaniksi, joka suurina määrinä on hepariinivalmisteiden laskimonsisäisessä annossa aiheuttanut mm. verenpaineen laskua, hengenahdistusta, pahoinvointia, ripulia ja vatsakipuja. Puhdistettujen pienimolekyylisten hepariinivalmisteiden, kuten Klexanen, käytössä ei ole ilmoitettu vastaavaa haittojen lisääntymistä.

Epäpuhtauden vuoksi kaikkia raaka-aine-eriä ei voida käyttää. Tästä syystä hepariinivalmisteiden saatavuudessa on vajeita. Lääkelaitos on neuvotellut saatavuuteen liittyvästä häiriötilanteesta myyntiluvan haltijoiden kanssa. Saatujen tietojen mukaan hepariinivalmisteiden saatavuuden arvellaan palaavan normaaliksi lähikuukausina. Selvityksien mukaan sairaala-apteekkien varustevarastoissa olevat valmisteet turvaavat osaltaan välttämätöntä lääkettä.

Vapautetut erät ovat

- Klexane® cum conservans 100 mg injektioneste, liuos 3 ml injektio-pullo, eränro 07016
- Klexane® cum conservans 100 mg injektioneste, liuos 10 ml injektio-pullo, eränro B260
- Klexane® 100 mg injektioneste, liuos 10 x 0,6 ml (60 mg) esitäytetyt ruiskut, eränro 5168
- Klexane® 100 mg injektioneste, liuos 10 x 0,8 ml (80 mg) esitäytetyt ruiskut, eränro 5166

Jussi Holmalahti

Alkoholista ja tupakasta vieroittavien lääkkeiden kulutus ja haitat

Alkoholiriippuvuuden hoitoon käytetyt lääkkeet

Alkoholismin tukiterapiassa disulfiraami on ollut käytössä vuosikymmeniä. Viime vuosina sen kulutus on ollut hitaassa kasvussa. Sen sijaan alkoholin käytön hillintään tarkoitettun opioidiantagonisti naltreksonin käyttö on hiipunut entisestään, eikä kulutuslukuista käy selville, mikä osuus naltreksonista on käytetty toiseen käyttöaiheeseen eli opioidivieroituksessa (kuva 1).

Disulfiraamiin (Antabus, Esperal) liittyvien haittavaikutusten määrä on ollut sen kulutuksen kaltaisesti melko tasaista, 0–5 il-

moitusta vuodessa. Disulfiraamiin liittyvistä haittavaikutuksista on ilmoitettu 36 kertaa, ja ei enää kaupan olevasta kalsiumkarbimidista (Dipsan) kerran. Naltreksonin 4 ilmoitusta ajoittuvat vuosille 1997–2001.

Disulfiraamin ilmoituksista selkeä enemmistö (25) koski maksaan kohdistuneita haittoja: maksa-arvojen nousuja (10), hepatiittia (9), maksanekroosia (4) ja maksan vajaatoimintaa (2). Näistä ilmoituksista kahdessa maksahaittojen arvioitiin joutaneen potilaan kuolemaan.

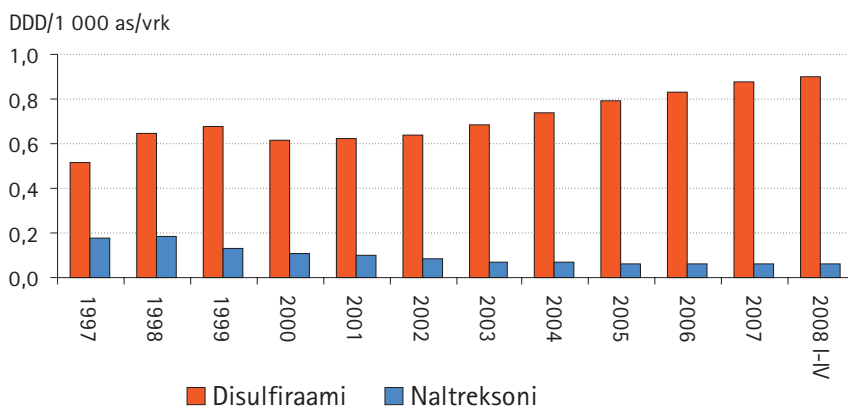
Disulfiraamin haittavaikutuksia tarkasteltiin viimeksi TABUn numerossa 3/2007, jonka jälkeen on tullut vain kaksi ilmoitusta. Valmisteyhteenvedossa on tarkat

ohjeet maksa-arvojen seuraamiseksi: transaminaasit, gamma-GT ja bilirubiinitasot tulee määrittää ennen lääkehoidon aloitusta, kahden viikon välein 2 kuukauden ajan ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein.

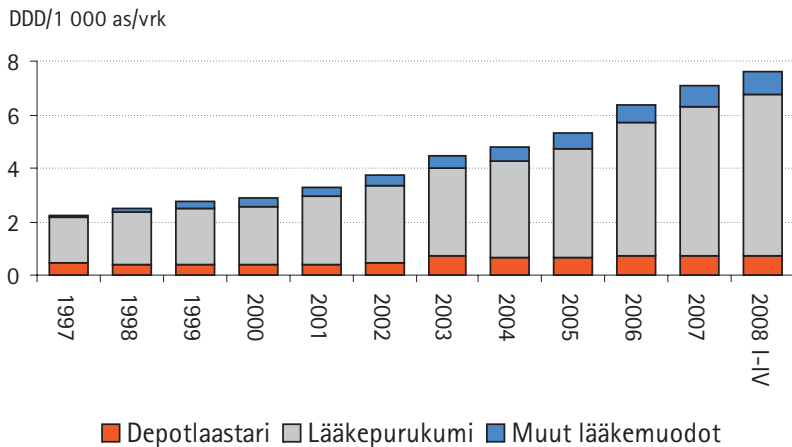
Naltreksoniin liittyen on ilmoitettu ihottumasta, euforiasta, väsymyksestä ja vatsakivusta, äkillisestä kollapsista sekä yhdellä potilaalla krapulaisesta huonosta olost, kun hän oli tunnin lääkkeen ottamisen jälkeen nauttinut 2 annosta alkoholia.

Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytetyt lääkkeet

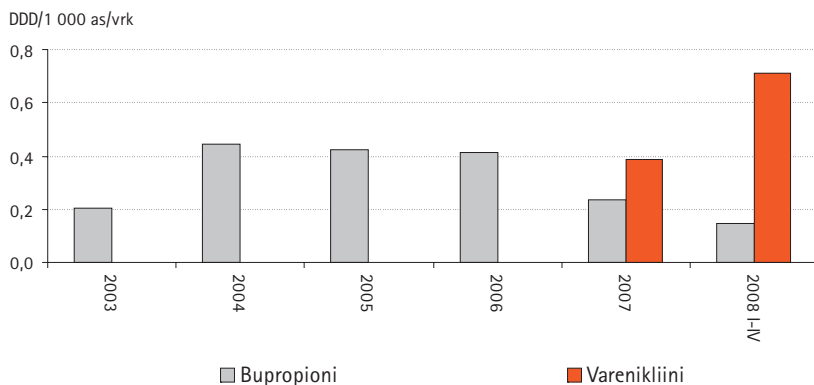
Nikotiinivalmisteet hyväksyttiin reseptilääkkeiksi vuonna 1983. Purukumit siirrettiin itsehoitoon 1989 ja laastarit 1993. Valmisteen kulutus lisääntyi vuosittain melko maltillisesti vuosituhannen vaihteeseen saakka. Viime vuosina kulutus on kasvanut nopeammin, yli kaksinkertaistuen vuosien 2000 ja 2006 välillä. Nikotiinivalmisteista selvästi suosituimpia ovat lääkepurukumit (79 % kulutuksesta, kuva 2). Vuoden 2006 helmikuusta nikotiinivalmisteiden myynti on ollut sallittua vähittäiskaupoista, kioskeista ja huoltamoilta. Vuonna 2007 nikotiinivalmisteiden tukku-



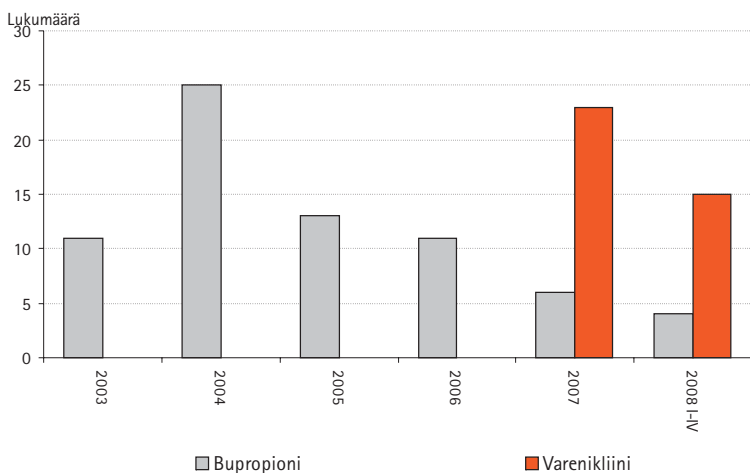
Kuva 1. Disulfiraamin ja naltreksonin kulutus vuosina 1997–2008* (*tammikuu-huhtikuu).



Kuva 2. Nikotiinivalmisteiden kulutus lääke muodoittain vuosina 1997–2008* (*tammikuu-huhtikuu).



Kuva 3. Bupropionin ja varenikliinin kulutus vuosina 2003–2008* (*tammikuu-huhtikuu).



Kuva 4. Bupropionin ja varenikliinin haittavaikutusilmoitusten lukumäärä vuosittain.

myynnistä 42 % myytiin apteekeille, 56 % muihin vähittäismyyntipisteisiin ja 1 % sairaaloille.

Nikotiinipurukumiin, -laastariin tai -inhalaattoriin liittyvistä 11 haittavaikutusilmoituksesta vakavia oli 4. Eniten ilmoituksia on saatu nikotiinilaastariin liittyvistä paikallisista iho-oireista.

Bupropioni ja varenikliini

Alun perin masennuslääkkeeksi aiottu, katekoliamiinien takaisinottoa estävä bupropioni hyväksyttiin tupakasta vieroitukseen vuonna 2003. Sen käyttö on jäänyt melko vähäiseksi (0,23 DDD/1 000 as/vrk vuonna 2007) ja pienentynyt edelleen varenikliinin tultua markkinoille. Bupropionilla on muualla maailmassa käyttöaiheena myös masennus, ja WHO:n ATC-luokituksessa se siirtyy vuoden 2009 alusta nikotiiniriippuvuuden hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä (N07BA02) ryhmään muut masennuslääkkeet (N06AX).

Varenikliini on nikotiinireseptorin osittainen agonisti, joka tuli käyttöön vuoden 2006 lopulla. Kulutuksen nopea kasvu näyttää jatkuvan, sillä vuoden 2008 ensimmäisellä kolmanneksella myynti (0,71 DDD/1 000 as/vrk) oli jo lähes kaksinkertaistunut vuoden 2007 luvusta (0,39 DDD/1 000 as/vrk, kuva 3).

Läkelaitos on saanut kaikkiaan 117 haittavaikutusilmoitusta tupakoinnin lopettamista tukevista lääkkeistä tämän vuoden huhtikuun loppuun mennessä. Eniten ilmoituksia on saatu bupropionista (Zyban), yhteensä 71. Uudemmasta lääkeaineesta, varenikliinistä (Champix) on saatu yhteensä 35 ilmoitusta, ja nikotiinipurukumiin, -laastariin tai -inhalaattoriin liittyviä haittavaikutusilmoituksia on tullut 11.

Potilas 1.

61-vuotias nainen, jolla ei ollut säännöllistä lääkitystä, käytti Champixia neljä kuukautta onnistuen tupakoinnin lopettamisessa. Lääkityksen lopettamisen jälkeen muutaman päivän kuluessa alkoi unettomuus ja tämän jälkeen muutama viikon kuluessa lisääntyvästi psyykkistä oireilua. Se kärjistyi sekavuudeksi, aggressiiviseksi puheiksi, itkuisuudeksi ja itsemurhalla uhkaamiseksi. Potilasta hoidettiin nukahtamislääkkeellä ja keskusteluilla sekä perusterveydenhuollossa että psykiatrisessa päivystyksessä, mutta hän ei tarvinnut sairaalahoitoa. Vähitellen oireet vähenivät.

Potilas 2.

Potilas oli 50-vuotias mies, jonka anamneesissa kerrottiin masennuksen alkaneen vuonna 1999. Lääkityksenä oli tuolloin mirtatsapiini.

Varenikliinihoidon alusta 1–2 kuukauden kuluessa potilaan masennus alkoi oireilla, mutta siitä huolimatta potilas halusi jatkaa lääkitystä, ja onnistui tupakoinnin lopettamisessa lääkityksen loputtua 3 kuukautta myöhemmin. Varenikliinihoidon loppumisesta 1–2 kuukauden kuluttua hänellä alkoi ilmetä itsemurha-ajatuksia, ja 2 kuukautta myöhemmin masennustila oli vaikea. Ketapiini- ja sitalopraamilääkitys aloitettiin. Kuukautta myöhemmin itsemurha-ajatuksiset hälvivät, ja 5 kuukautta myöhemmin hän oli toipunut vaikeasta masennuksesta.

Bubropionin haittavaikutusilmoitusten huippuvuosi osuu sen kulutuksen huippuun, vuoteen 2004. Sen jälkeen ilmoitusten määrä on vuositasolla tasaisesti laskenut. Varenikliinihoitoon liittyvistä haittavaikutusilmoituksista valtaosa on saatu vuonna 2007, jonka aikana myös kertyivät ensimmäiset käyttökokemukset, mutta tämän vuoden ensimmäisten 4 kuukauden aikana on ilmoituksia saatu jo puolet viime vuoden määrästä (kuva 4).

Bubropionin 71 haittavaikutusilmoituksesta 12 arvioitiin vakaviksi. Yleisimmin raportoidut yksittäiset haitat olivat urtikaria (19), muu ihottuma (14), unettomuus tai unihäiriö (8) ja huimaus (7). Nämä kaikki mainitaan myös Zybanin valmisteyhteenvedossa yleisinä haittoina.

Varenikliinin 35 ilmoituksesta vakavaksi arvioitiin 23. Psykkisiä haittavaikutuksia kuvattiin 11 ilmoituksessa, lähes kaikissa ilmoituksissa kuvattiin useampi kuin yksi oire (yht. 24 psykiatrista haittavaikutusta). Itsemurha-ajatuksia kuvattiin kahdessa ilmoituksessa, kummassakin ne liittyivät muuhun psykiatriseen oireiluun. Molemmissa ilmoituksissa varsinaiset itsemurha-ajatuksiset ilmaantuivat lääkityksen lopetuksen jälkeen, tosin toisessa tapauksessa vasta muutamia kuukausia myöhemmin ja potilaalla jolla oli ennestään jo masennusdiagnoosi (ks. potilastapaukset).

Muista psykiatrisista oireista on ilmoitettu muutamia tapauksia mm. aggressiivisuudesta ja unettomuudesta, nämäkin useimmiten yhdessä muiden oireiden kanssa. Muista kuin psykiatrista haittoista useimmiten on ilmoitettu pahoinvointia (8).

EMEAN lääkevalmistekomitea ja lääketurvatyöryhmä ovat arvioineet varenikliinin käytön yh-

teydessä ilmoitettuja psykiatrisia haittoja ja itsemurha-ajatuksia. Valmisteyhteenvetoa on näiltä osin jo tarkennettu varoituksin, ja haittavaikutusten seuranta jatkuu edelleen.

Lääkekulutustilastoja verkossa

Pohjoismaisia lääkemyyntilastoja: <http://nomesco-eng.paritasinter-active.dk/>

Kelan sairaskorvauksen korvaustiedot: www.kela.fi

Läkelaitoksen myyntitiedot: <http://www.laakelaitos.fi/laaketieto/kulutustiedot/index.html>



Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) 2008 on julkaistu. Lisäkappaleita voi tilata sähköpostiosoitteella tilaukset@laakelaitos.fi

Uusi lainsäädäntö kehittyneille terapiavalmisteille

Kehittyneitä terapiavalmisteita koskeva asetus 1394/2007/EEC tuli voimaan kaikissa EU-jäsenvaltioissa 30.12.2007 (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_fi.pdf). Kyseisiin valmisteisiin luetaan geeniterapia-, soluterapia- ja kudosuokkaustuotteet. Geeni- ja soluterapia- tuotteet on määritelty Direktiivin 2001/83/ EEC liitteessä I, osa IV, kun kudosuokkaustuotteet on määritelty tässä kyseenä olevassa asetuksessa. Asetus tulee käyttöön vuoden siirtymäajan jälkeen 30.12.2008.

Euroopassa geeniterapia- ja soluterapiavalmisteita on valvottu lääkelainsäädännön puitteissa jo vuodesta 2003, kun taas kudosuokkaustuotteiden markkinoille pääsy on riippunut kunkin maan kansallisesta lainsäädännöstä. Niinpä kehittyneitä terapiatuotteita koskevan asetuksen täytäntöönpano lääkelainsäädäntöön vaatii kudosuokkaustuotteiden osalta lääkedirektiivin 2001/83/ EEC muutosta. Euroopan komissio on julkaissut 10.4.2008 ehdotuksen ko. direktiivin muuttamisesta ja se oli kommentoitavissa 10.6.2008 saakka (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/advanced_keydoc.htm).

Uusi asetus luo kehykset kehittyneiden terapiavalmisteiden valvonnalle. Sen myötä Euroopan lääkeviraston alaisuuteen perustetaan uusi kehittyneitä terapiatuotteita käsittelevä komitea, CAT (*Committee for Advanced Therapies*), johon tulee viisi ihmislääkekomitean (CHMP) nimeämää jäsentä varajäsenineen, kansallinen jäsen sekä varajäsen niistä jäsenvaltioista, joiden

CHMP-jäsen ei ole edustettuna po. komiteassa. Lisäksi Komissio nimeää kaksi kliinistä asiantuntijajäsentä ja kaksi potilasjärjestöjen edustajajäsentä. Jäsenet valitaan pätevyyden perusteella ja vähintään kahdella jäsenistä tulee olla asiantuntemusta lääkinnällisistä laitteista. Komitea aloittaa työnsä tammikuussa 2009.

Asetuksen mukaan kehittyneitä terapiavalmisteilta vaaditaan keskitetty myyntilupa. Tieteellisen suosituksen myyntilupahakemusten laadusta, prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista luonnostelee CAT ja sen hyväksyy CHMP ennen myyntiluvan myöntämistä. Asetus velvoittaa Komission laatimaan erilliset ohjeet kehittyneiden terapiavalmisteiden tuotantoa koskevista GMP- sekä kliinisten tutkimusten GCP-vaatimuksista.

Koska kehittyneet terapiavalmisteet voivat sisältää myös lääkinnällisiä laitteita osana lopputuotetta, on nämä myös määritelty asetuksessa 1394/2007. Asetus määrittelee myös, kuinka CE-merkittyjen laitteiden ja elävien solujen yhdistelmän tieteellinen arviointi tapahtuu. Ilmoitettujen laitosten arvioinnit CE-merkityistä laitteista on huomioitava, mutta yhdistelmävalmisteen arvioinnin kokonaisvastuu on EMEA:lla.

Euroopan komissio ja Parlamentti ovat pyrkinet asetuksella paitsi parantamaan lääkkeitä koskevaa lainsäädäntöä, myös tukemaan näitä valmisteita kehittävää eurooppalaista teollisuutta, erityisesti pieniä ja keskisuuria yrityksiä. Asetuksen myötä näitä valmisteita koskevista myyntilupamaksuista ja tieteellisen neuvonnan maksuista on mahdollista saada alennusta. Suurimmat mak-

suhuojennukset on osoitettu pienille ja keskisuurille yrityksille. Lisäksi näille yrityksille luodaan asetuksella mahdollisuus sertifioida laatu- ja prekliiniset tutkimukset myyntilupaprosessin ulkopuolella, jolloin nämä voivat hyödyntää sertifiikaattia esim. neuvotellessaan jatkosopimuksista valmisteesta kiinnostuneiden tahojen kanssa. Komissio on julkaissut 10.5.2008 ehdotuksen asetukseksi, joka määrittelee sertifiointiprosessin (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/docs/2008_05_cp/consultationpaper-nr-2008-05-05.pdf). Ehdotusta voi kommentoida 4.7.2008 saakka.

Asetuksessa 1394/2007 on huomioitu myös pienet toimijat kuten sairaalat. Artiklan 28 mukaan pienessä mittakaavassa eiteollisesti valmistettavat ja kansallisesti käytettävät tuotteet valvotaan kansallisen lainsäädännön kautta eikä niiltä vaadita keskitettyä myyntilupaa. Valmistukselle on kuitenkin oltava kansallisen viranomaisen myöntämä lupa ja laatuvaatimusten tulee vastata yhteisön (EU) tasolla säädettyjä vaatimuksia. Lisäksi artiklassa on esitetty tuotannolta vaadittava lääketurvatoiminta ja jäljitettävyysvaatimukset. Artiklan 28 kansallinen lupamenettely vaatii Lääkelain muutosta, joka on valmisteltavana STM:ssä.

Kehitystyö erityisesti kudosuokkaustuotteiden alalla on hyvin aktiivista. Ensimmäisiä myyntilupaan asti ehtineitä tuotteita on EU-tasolla jo arvioitu. Kansallisilla markkinoilla tuotteita on jonkin verran ja niiden tulee hakea keskitettyä myyntilupaa asetuksen antamien siirtymäaikaisten puitteissa.

Kehittyvät kuvantamislaitteet

Kuvantamismenetelmät ovat kokeneet 2000-luvulla suuren teknologisen harppauksen. Kolmiulotteista tietoa tuottavat kuvaustekniikat, kuten tietokonetomografia (TT), magneettikuvaus (MK), isotooppiäätieteellinen leikekuvaus (SPET) sekä ultraäänikuvantaminen (UÄ), ovat yleistyneet voimakkaasti potilaan lääketieteellisissä tutkimuksissa.

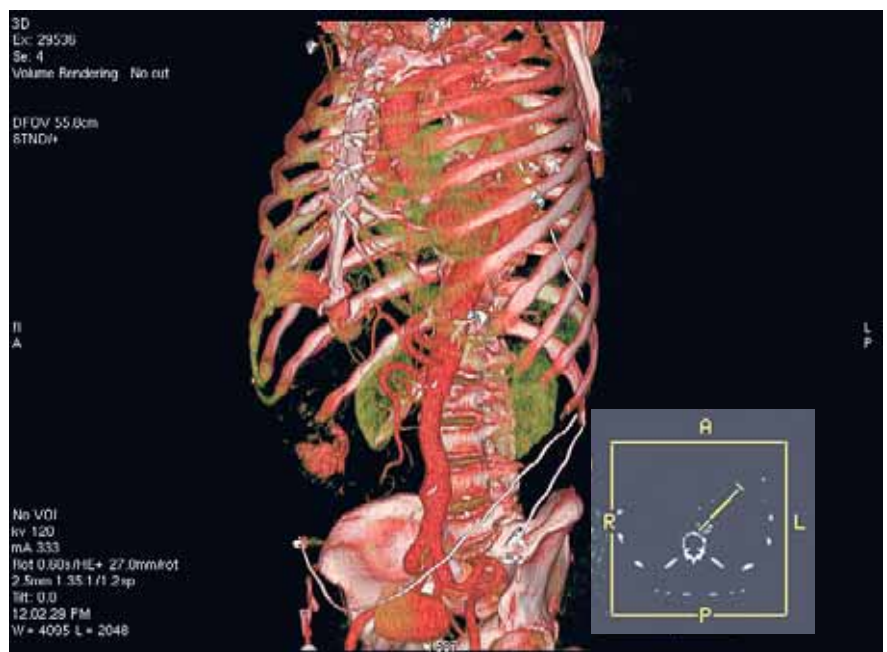
Yksirivisestä tietokonetomografialaitteesta on harpattu jo 320-leikelaitteeseen. Nykyaikaisella monileike-TT:llä voidaan yhdessä tutkimuksessa tuottaa potilaasta tuhansia leikekuvia. Näin suuren tietomäärän tarkastelussa ei kannata enää turvautua yksittäisten leikkeiden katseluun, vaan avuksi on luotu kolmiulotteisia katselumenetelmiä. Magneettitutkimuksissa 3 teslan magneettiresonanssilaitteita (MR) käytetään jo muutamissa laitoksissa rutiinisti. Myös yhdistelmälaitteet, kuten SPET-TT-laitteet ovat tulleet jäädäkseen, ja UÄ-laitteissa puhutaan nykyisin jo 4D-kuvantamisesta. Lisäksi kuva-arkisto- ja kommunikaatiojärjestelmät (PACS, *Picture Archiving and Communication System*) ovat integroimalla kuva- ja potilastiedot mahdollistaneet kuvatie- don monipuolisen hyödyntämisen kuvankäsittelyssä.

Tietokonetomografia

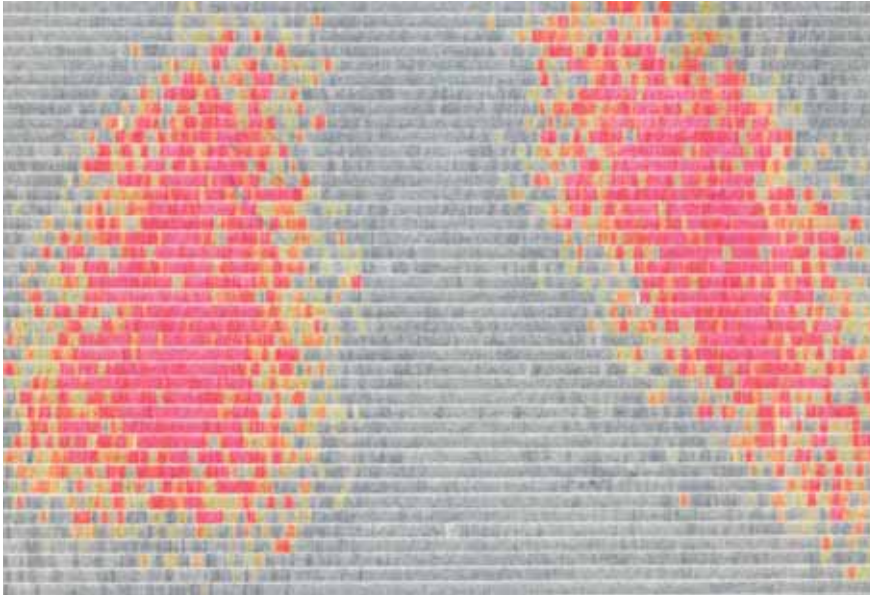
Diagnostisesti tärkeä kohde on usein paksujen kudokset alalla potilaassa. Perinteisessä röntgenkuvauksessa nämä kudokset näkyvät päällekkäin varjo- kuvina, joiden muoto riippuu potilaan lisäksi mm. kuvaussuunnasta ja kuva-alan koosta. Päällekkäisestä kuvautumisesta johtuen diagnostisesti tärkeät havainnot peittyvät helposti muun kuvatie- don alle. Tietokonetomo-

grafiassakin säteilyä tuottaa röntgenputki. Sen toimintaperiaate poikkeaa kuitenkin huomattavasti perinteisestä röntgenkuvaukselaitteesta. TT:ssä kuvan katselu voidaan leike- tai kolmiulotteisen tiedon ansiosta kohdistaa suoraan tutkittavalle alueelle, jolloin kudosten päällekkäisyys ei ole ongelma. Kohde saadaan näin virtuaalisesti näkyviin. Diagnostisesti tärkeän kohteen erottumista voidaan kuitenkin vielä korostaa esimerkiksi käyttämällä varjoainetta kuten muissakin röntgentutkimustekniikoissa.

Tietokonetomografian tutkimusvalikoima on kasvanut laitekniikan kehittymisen mukana. Nykyisin jo yleisesti käytössä olevilla 64-leike TT-laitteilla potilaasta voidaan kuvata yhdellä kertaa 4 cm:n matka nopeimmillaan 0,3 sekunnin aikana. Tuloksena saadaan kolmiulotteista kuvatie- toa, jonka tarkkuus on jopa alle puoli millimetriä. Näin tehokas tekninen suorituskyky avaa mahdollisuuksia sydämen korkeatasoiseen tutkimukseen vain muutaman sekunnin hengityspi- dätysten aikana tai vaikkapa



3D-näkymä monileiketietokonetomografialla (TT) suoritetusta aortan aneurysmatutkimuksesta. Kuva: HUS-Röntgen.



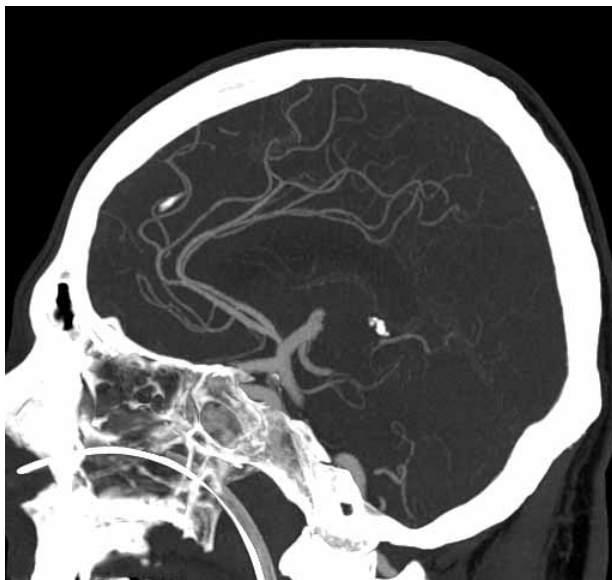
Isotooppitekniikalla otettu keuhkokarttakuva vuodelta 1972.
 Kuva: Satakunnan keskussairaala.

koko vartalon kuvaukseen 10 sekunnissa. Radiologi voi tehdä virtuaalisukelluksen sykkivän sydämen seinämässä kulkevan millimetrin paksuisen sepelvaltimon sisälle ja tarkastella matkan varrella mahdollisia ahtaumakohtia. Koronaaritaudin poissulkumenetelmänä monileike-TT on ohittamassa perinteisen angiografian. Teknisinä erikoisratkaisuuina kahden röntgenputken TT-laitteet ja monisegmenttikuvaukset (useasta sydämen sykkeestä suoritettava vaihteittainen kuvantiedon keräys) ovat entisestään parantaneet sydämen TT-kuvauksen laatua ja tehneet menetelmästä luotettavamman myös sydämen nopeilla ja epä-

säännöllisillä syketaajuuksilla.

TT:tä käytetään yhä enemmän myös verisuonten kuvauksissa, aivohalvauspotilaiden perfuusiotutkimuksissa, suoliston virtuaalitähtäyksissä sekä syöpäkasvaimen kartoituksissa.

Uusimmat TT-laitteet mahdollistavat yhä suurempia leikemääriä ja yhä kattavammin – jopa 320 leikkeen kuvaamisen samanaikaisesti 16 cm:n alueelta. Tällöin esimerkiksi sydän tai aivot voidaan kuvata kerralla kokonaan, jopa vain sekunnin murto-osassa. Tutkimuksen kattavuutta voidaan lisätä siirtelemällä potilasta tutkimuksen aikana edestakaisin pituussuunnassa.



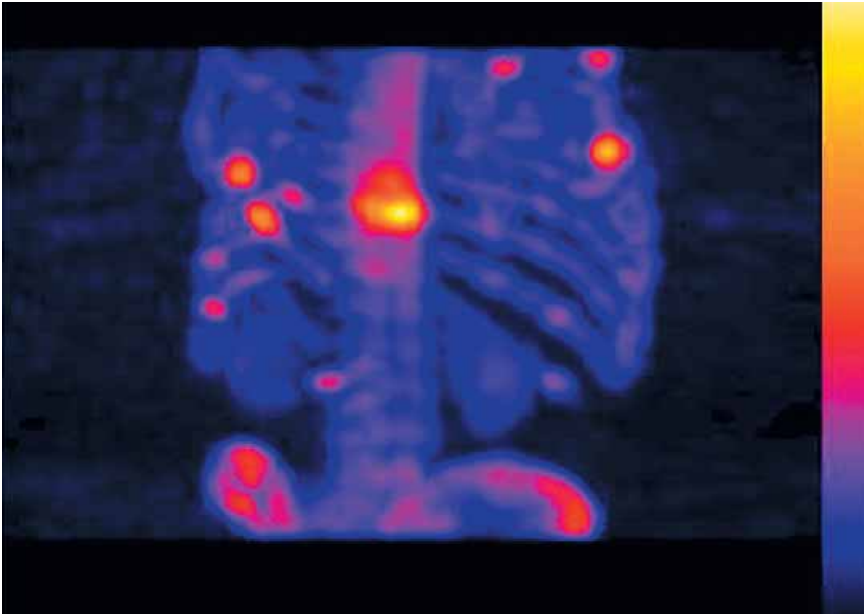
Sagittaalisuunnan rekonstruktio kuva monileiketietokone-tomografialla (TT) suoritetusta aivojen angiografiatutkimuksesta.
 Kuva: HUS-Röntgen.

Magneettikuvaus

Magneettikuvauksella on merkittäviä etuja verrattuna TT-tutkimuksiin. Röntgensäteilyn sijasta magneettikuvaus käyttää voimakasta ulkoista magneettikenttää ja radiotaajuisia pulsseja, joilla potilaan kudokset saadaan antamaan kuvantiedon tuottamiseen tarvittavia heikkoja signaaleja. Nämä radiotaajuiset pulssit ja potilaasta mitatut radiotaajuiset signaalit lähetetään ja vastaanotetaan tutkimuskohtaisesti optimoitujen kelojen avulla.

Nykyisin magneettitutkimuksissa käytetään yleisimmin 1,5 teslan magneettikenttää, mutta kenttävoimakkuudet ovat kliinisisä potilastutkimuksissa kasvamassa 3:eenkin teslaan. Tutkimuskäytössä puhutaan jo 7 teslan magneettikenttävoimakkuudesta. Suuremmalla kenttävoimakkuudella pyritään ennen kaikkea parempaan signaali-kohinasuhteeseen, joka on keskeinen laatuparametri kuvantamisessa. Hyvällä signaali-kohinasuhteella kuvasta voidaan erottaa yhä heikompia signaaleja ja pienempiä kohteita.

Magneettikuvaus ei altista potilasta haitalliselle ionisoivalle säteilylle. Lisäksi sen tuottama kuvanlaatu pehmeiden kudosten erottumisen kannalta on ylivoimainen muihin kuvantamismenetelmiin verrattuna. Magneettikuvaus vie ajallisesti selvästi kauemmin kuin esimerkiksi TT-kuvaukset, jossa varsinaisen kuvauksen tehdään muutamissa sekunneissa. Magneettikuvauksen nopeus on kuitenkin parantunut varsinkin ns. rinnakkaiskuvauksen myötä. Rinnakkaiskuvantamisessa kuvantietoa kerätään samanaikaisesti usealla kelaelementillä, jolloin kuvausaikaa voidaan vastaavasti lyhentää, joskin suhteellisesti vähemmän kuin monileike-TT:ssä. Tuloksena saadaan joko nopeampi kuvaus tai vaihtoehtoisesti tarkempi kohteen erotuskyky. Rinnakkaiskuvantamista voidaan soveltaa käytännössä lähes kaikissa kuvauksissa. Tyypillisiä sovelluskohteita ovat mm. sydän- ja verisuonitutkimukset. Menetelmän yhdistäminen muihin nopeisiin kuvaustapoihin mahdollistaa



Luuston isotooppikuva. Kuvaus on tehty isotooppileikekuvauksena (SPET) ja siitä on muokattu 3D-malli, jota voidaan katsella tietokoneen näytöllä pyörivänä kuvana. Potilaalla on luustoon levinnyt eturauhassyöpä (kertymät näkyvät kirkkaina kohteina). Kuva: Satakunnan keskussairaala.

magneetin käytön yhä paremmin myös reaaliaikaisissa kuvauksissa tai lääketieteellisissä toimenpiteissä.

Myös magneettitutkimuksilla on omat heikkoutensa. Tutkimusten hitautta on käsitelty edellä, ja kuvausputken ahtaus voi olla este ahtaan paikan kammosta kärsivälle henkilölle. Magneetin kenttäominaisuuksista johtuen kuvissa saattaa esiintyä geometrisiä vääristymiä, jotka on huomioitava kuvien tulkinnessa. Magneettikuvaus ei myöskään sovellu kaikille potilaille mm. sydämentahdistimen tai kehossa olevan magneetoituvien metallisen implantin vuoksi. Raskaana oleville potilaille ei suositella varsinkaan 3 teslan korkeakenttälaitteilla tehtäviä magneettitutkimuksia. Osa potilaista täytyy siis tutkia muilla menetelmillä. Myös laitteiden ja tutkimusten kalleus ja osittain sen myötä heikompi saatavuus ovat hillinneet muuten niin optimaalisen tekniikan käytön kasvua. Näistä rajoitteista huolimatta magneettikuvausten määrät tulevat jatkossakin yleistymään kuvausnopeuksien kehittyessä ja saatavuuden parantuessa laitemäärän kasvun myötä.

Isotooppitutkimus

Isotooppitutkimuksissa käytetään radioaktiivisia isotooppeja diagnoosin tekemiseen. Tutkimuksessa potilaalle annetaan radioaktiivista ainetta tai sillä leimattua lääkeainetta tavallisimmin suonensisäisesti. Radioaktiivisen aineen etenemistä tutkittavassa kohteessa tai sen kertymistä potilaan elimistöön seurataan kehon ulkopuolelta ns. gammakameran avulla. Isotooppitutkimuksessa potilas toimii itse tutkimuksen säteilylähteenä ja gammakamera vain kartoittaa potilaasta tulevaa säteilyä. Tämä vuoksi useimmiten voidaan tarvittaessa kuvata lisäkuvia turvallisesti suurentamalla potilaan säteilyannosta.

Potilaasta lähtevä gammasäteily läpäisee kamerasäteilin ilmaisimen etupinnalla olevan säteilyn rajaimen (kollimaattorin). Tämän jälkeen läpi päässyt säteily kohtaa kamerasäteilin ilmaisimen näkevän osan eli NaI-kiteen, jossa gammasäteilyn kokema vuorovaihtus synnyttää pienen valontuikahduksen. Tuikahdus rekisteröidään kiteen toisella puolella olevilla valomonistinputkilla ja lähetetään edelleen kamerasäteilin elektronikan ja lopulta kuvaustietoko-



Luuston gammakuvaus nuoren miehen luustosta. Kuvassa potilaalla infektio polven yläpuolella. Kuva: Satakunnan keskussairaala.

neen käsiteltäväksi. Gammakameran viipalekuvaus tuli mahdolliseksi jo 1970-luvun taitteessa, eikä peruseriaate ole niistä ajoista oleellisesti muuttunut.

SPET-kuvaukseksi kutsutussa tomografiakuvauksessa kamerasäteilin kiertyy potilaan ympärillä ja pysähtyy esimerkiksi neljän askeleen välein noin puoleksi minuutiksi kuvaamaan staattisen projektio kuvan. Kuvauksen jälkeen näistä kuvista rekonstruoidaan poikkileikekuvat ja muita leik-

keitä. Leikkeiden avulla merkkiaineen jakaumaa kehossa voidaan tarkastella entistä tarkemmin.

Isotooppitutkimuksen etuna on elimistön toiminnallisen tilan seuraaminen ja mittaaminen. Menetelmä onkin metabolista tutkimusta siinä missä radiologinen tutkimus tuottaa kohteesta tarkkaa anatomista tietoa. Perinteiset radiologiset tutkimusmenetelmät ja isotooppitutkimukset tarkastelevat tästä syystä samaa kohdetta eri tavoin, ja niitä vertaamalla voidaan edelleen hyödyntää kummankin tutkimusmenetelmän antamaa tietoa.

Yhdistelmäkuvaus

Anatomisesti tarkka TT-tutkimus voidaan yhdistää myös muihin kuvaustekniikoihin, ja esimerkkinä tästä on TT:n ja PET:n (positroniemissiotomografia) yhdistäminen PET-TT-hybridilaitteiksi, joilla saadaan TT:n anatominen ja PET:n toiminnallinen kuvatie-to. PET-TT:llä on ollut suuri vaikutus syöpäkuvantamisen kehittymiseen vuosituhannen vaihteen jälkeen.

Nykyisin on myös tarjolla hybridilaitteita, jossa tavalliseen gammakameraan on yhdistetty tietokonetomografialaitteisto, ns. SPET-TT-hybridilaitte. TT-laitteistojen taso vaihtelee muutaman leikkeen perusmallista jopa 16-



Yhdistelmäkuva aivoista, jossa isotooppileikekuva (SPET) on yhdistetty magneettileikekuvaan (MK). Kuva: HUS-Röntgen.

leikkeeseen TT-laitteeseen. Molemmat kuvaukset suoritetaan samalla kerralla potilaan maattessa kuvauspöydällä samassa asennossa. TT-SPET-laitte mahdollistaa yhdistelmäkuvausten, jolloin esimerkiksi potilaan TT-kuva ja SPET-kuva voidaan asettaa päällekkäin. Näin isotooppikertymän anatominen paikantaminen on helpompaa.

Ultraäänitutkimus

Ultraääni on mekaanista värähtelyliikettä, kuten korvin kuultava äänikin, mutta sen värähtelytaajuus on niin korkea, ettei sitä voi ihmiskorvin kuulla. UÄ etenee väliaineessa pitkittäisenä aallokkeena ja väliaineen kohdassa rajapinnan se heijastuu siitä takaisin tulosuuntaan. Heijastunut kaiku rekisteröidään anturilla, ja laite muodostaa kuvan kaudun palaamisajan ja sen voimakkuuden perusteella. Vaikka periaate on pohjimmiltaan yksinkertainen, ovat myös ultraäänilaitteet kokeneet melkoisen mullistuksen viimeisen parin vuosikymmenen aikana.

Yksinkertaisimmat ultraäänilaitteet lähettivät tutkittavaan kudokseen vain yhden signaalin, joka heijastui takaisin rajapinoista. Tutkimuksen tuloksena saatiin kuvan asemasta käyrä, jonka avulla voitiin arvioida rajapinnan sijaintia. Edelleenkin tällä tavoin toimivia laitteita voidaan käyttää esimerkiksi poski-onteloita tutkittaessa.

Laitteiden kehittyessä anturiin sisällytettiin useita ultraäänikiteitä. Tällaisen laitteen tuottama kuva on 2-ulotteinen leikekuva kudoksesta ultraäänikeilan suuntaisesti. Laitteiden kehityksen myötä kuvaa voitiin tarkastella reaaliaikaisena liikkuvana kuvana. Tutkittavan kohteen liikkeen lisäksi on mahdollista selvittää myös veren virtauksen nopeutta ja suuntaa fysikaalista Dopplerilmiötä hyödyntävän Doppler-ultraäänilaitteen avulla.

Kaksiulotteisen leikekuvan tuottavia laitteita käytetään laajasti radiologisissa, kardiologisissa ja etenkin gynekologisissa tut-

kimuksissa. Tutkimusten etuina ovat mm. helppous ja vaarattomuus potilaalle. Toisaalta ultraäänitutkimus vaatii aina tekijäkseen kokeneen asiantuntijan.

Nykyiset ultraäänilaitteet näyttävät kohteen pinnan muodosta 3D-kuvan, ja kun tätä kolmiulotteista kuvaa tarkkaillaan reaaliaikaisena, puhutaankin jo 4D-ultraäänikuvasta.

3D-ultraäänen tunnetuin käyttöalue lienee raskauden aikaiset ultraäänitutkimukset. Varsinkin yksityisillä palveluntarjoajilla nopeasti yleistyneet 3D-tutkimukset luonnollisesti kiinnostavat odotavia äitejä – tarjoaahan tämä menetelmä mahdollisuuden katsoa sikiön kasvopiirteitä. Lehtiartikkeleissa ja nettikeskusteluissa 3D-sikiöultraa onkin kuvailtu elämymatkaksi omaan kehoon. Lisäksi vallalla näyttää olevan käsitys, että tämän tutkimusmenetelmän avulla saadaan täysi varmuus vielä sikiön terveydestä. On kuitenkin muistettava, että 3D-tutkimus ei missään tapauksessa korvaa varsinaista perinteistä rakenneultraäänitutkimusta. Lisäksi on muistettava, ettei ultraäänitutkimuksiakaan suositella vain psykososiaalisista tai viihdesyistä, vaan taustalla tulisi aina olla lääketieteellinen syy. Syynä on ultraäänen potilaaseen tuottamat mekaaniset sekä lämpövaikutukset, joiden pitkäaikaisvaikutuksista ei ole vielä kattavaa tutkimustietoa.

Säteilyannos

Kuvatieto ei kuitenkaan koskaan synny ilmaiseksi. Kun potilaalle tehdään ionisoivaa säteilyä käytävä tutkimus (isotooppitutkimus, radiologinen tutkimus), tutkimuksen on oltava perusteltu. Siitä on oltava siis potilaalle enemmän hyötyä kuin haittaa. Lähettävä lääkäri arvioi tutkimuksen tarpeellisuuden ja käytettävän tutkimuksen aina potilaskohtaisesti.

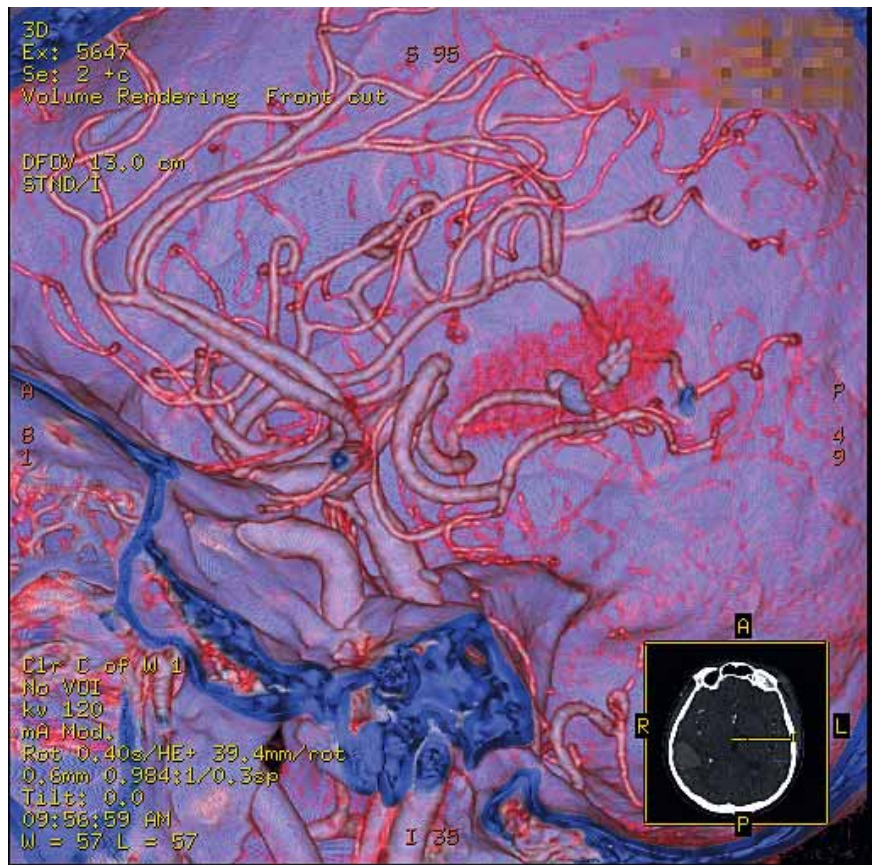
TT:ssä röntgenputki kiertää kuvauksen edessä tutkittavan alueen ympäri, jolloin potilas saa säteilyä eri suunnista. Näin muodostuva säteilyannoksen määrä

eroaa selvästi perinteisen röntgenkuvauksen, vain yhdestä suunnasta pintaan painottuvasta, annoksen määrästä. TT:ssä syvemmilläkin olevat kudokset saavat helposti merkittäviä säteilyannoksia. Kokonaisuutena näistä koituu potilaalle säteilyriski (ns. efektiivinen annos), joka on varsinkin vartalon alueen TT-tutkimuksissa 100- tai jopa 1 000-kertainen yksittäiseen perinteiseen keuhkoröntgenkuvaan verrattuna, jonka aiheuttama säteilyannos on noin 30 mikrosievertiä (μSv). Vertailun vuoksi kaikesta taustäsäteilystä kertyy suomalaiselle henkilölle vuosittain keskimäärin noin 4 millisievertin eli 4 000 mikrosievertin annos.

Säteilyannosten pienentämiseen on kuitenkin tehokkaita teknisiä työkaluja. Uusimpien TT-laitteiden annossäätö (mA-modulaatio) osaa muuttaa tutkimuksessa käytettävää annostasoa automaattisesti potilaan geometrian ja kudossominaisuuksien mukaan. Menetelmä toimii reaaliaikaisesti kuvauksen aikana ja potilaasta sekä tutkimuskohteesta riippuen sillä voidaan saavuttaa jopa kymmenien prosenttien säteilyannossäästö ilman, että kuvan laatu heikkenee. Annossäästö tuo mukanaan myös selvää taloudellista säästöä, sillä vähemmän kuormitettu röntgenputki kestää kauemmin käytössä, jolloin laitteen kalteinta kuluva osaa ei tarvitse vaihtaa niin usein.

Myös isotooppitutkimukset altistavat potilasta säteilylle. Altistuksen suuruus riippuu käytetystä radioaktiivisesta lääkevalmisteesta, annetusta lääkeannoksen kokonaisaktiivisuudesta sekä aktiivisuuden kulkeutumisesta potilaan elimistössä. Esimerkiksi luuston gammakuvauksessa potilaan saama efektiivinen annos on noin 3 millisievertiä (mSv).

Ultraääni- ja magneettitutkimuksissa ei radiologisista ja isotooppitutkimuksista poiketen käytetä lainkaan ionisoivaa säteilyä, joten nämä menetelmät ovat potilaille tämänhetkisen tietämyksen mukaan turvallisia. Menetelmien käyttö on lisääntynyt, vaikkakin magneettitutkimusten



3D-näkymä monileiketietokonetomografialla (TT) suoritetusta aivojen angiografiatutkimuksesta. Kuva: HUS-Röntgen.

lisääntymistä rajoittaa tutkimuslaitteen hinta ja suuri koko.

Yhteenveto

Kuvantamislaitteet ja -menetelmät ovat kehittyneet viime vuosina nopeasti. Sekä magneettikuvauksen että tietokonetomografian kohdalla on aihetta odottaa jatkossakin voimakasta teknistä kehitystä ja sovellusten lisääntymistä yhä uusille lääketieteellisen kuvantamisen alueille, ja kolmiulotteisen kuvauksen kasvamista vallitsevaksi kuvantiedon muodoksi. Myös yhdistelmäkuvaus, jossa anatomisesti tarkka TT-tutkimus yhdistetään muihin kuvaustekniikoihin, tulee lisääntymään. Yhdistelmäkuvaus on suuri merkitys erityisesti syövän tutkimuksessa, paikantamisessa ja hoidossa.

Kolmiulotteinen kuvankäsittely visualisoi kuvantamistutkimuksia tehden niistä entistä helpom-

min lähestyttävää tulkittavia. 3D-tutkimukset pystytään jatkossa tarjoamaan kaikille käyttäjille PACS-järjestelmien osana, jolloin saatua kuvatietoa voidaan hyödyntää mahdollisimman laajasti. Myös muilla sähköisillä järjestelmillä on oma merkityksensä kuvantamislaitteiden ohjaamisessa, tiedon jakamisessa sekä hyödyntämisessä.

Visualisointi ja kolmiulotteisuus tekevät kuvista näyttävän näköisiä ja helposti hahmotettavia, mutta samalla erikoisosajien ammattitaito korostuu, jottei kuvista ja kuvantamistutkimuksista tehdä vääriä johtopäätöksiä. Lisääntyvä kuvankäsittely edellyttää erityisosajia jatkossakin, ehkäpä jopa korostuneemmin, sillä moniammatillisen yhteistyön määrä tuskin tulee jatkossa ainaakaan vähenemään.

Lääketutkimus Suomessa vuonna 2007

Suomesta katsoen lääkkeiden kehitys ja tuotanto tapahtuvat valtaosin ulkomailla. Tutkimuksen ja tuotannon monimutkainen kansainvälinen verkostoituminen on tuttu ilmiö lääkealalla. Ilmiö näkyy myös Suomessa. Vuonna 2007 Suomessa ilmoitettiin Lääkelaitokselle 250 kliinistä lääketutkimusta, joista suurin osa (68 %) koski monikansallisia monikeskustutkimuksia.

Lääketuotannon siirtyminen halvempien tuotantokustannusten ja kiristyvän kilpailun takia kolmansiin maihin on todellisuutta niin alkuperäisten kuin rinnakkaislääkevalmisteiden kohdalla. Lääkeyritykset siirtävät kliinisiä lääketutkimuksiaan Yhdysvalloista ja läntisestä Euroopasta itäiseen Eurooppaan ja latinlaiseen Amerikkaan ja näistä edelleen Aasiaan. Erityisesti Intia ja Kiina ovat olleet tutkijayritysten mielenkiinnon kohteina nii-

den lääketieteellisen infrastruktuurin, alhaisten kustannusten ja tutkimuspotilaiden lähes rajattoman valikoiman vuoksi. Muutokset lääketutkimuksen tekemisessä ovatkin johtamassa tilanteeseen, jossa yhä useamman lääkevalmisteen kohdalla merkittävä osa tutkimuksesta ja tuotekehityksestä tehdään varsin kaukana tulevista lääkkeen käyttäjistä.

Lääketutkimusten tekeminen suomalaisilla potilailla on tärkeää niin tieteellisistä, terveydenhuollollisista kuin kansantaloudellisista syistä. Suomalaisia pidetään hyvinä tutkittavina tunnollisuutensa ja tutkimusmyönteisyytensä takia. Viime vuonna Suomessa tutkimus kohdistui 19 %:ssa ilmoituksista terveisiin vapaaehtoi- siin ja 81 %:ssa potilaisiin. Tutkittavien lukumäärä yhtä tutkimusta kohden vaihteli yhdestä henkilöstä kymmeneen tuhansiin, tutkittavien lukumäärästä mediaa-

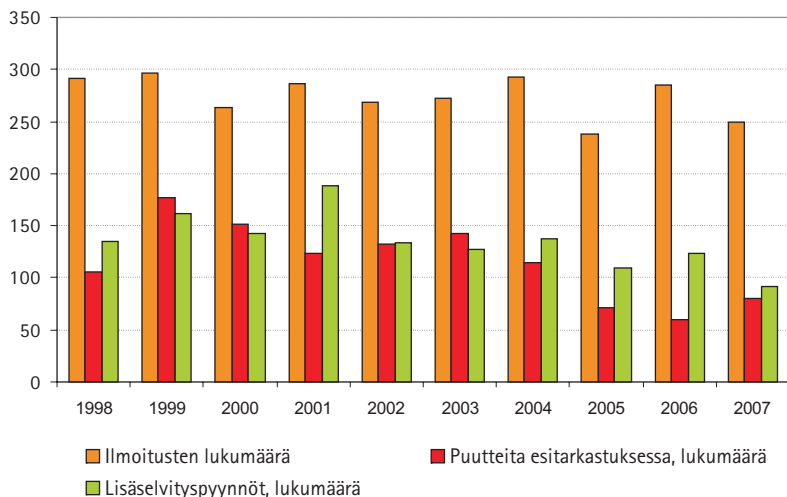
ni on 25. Faasin III tutkimuksissa potilaiden lukumäärät ovat yleensä suurempia.

Suomalaisia arvostetaan myös tutkijoina. Viime vuonna tutkimuksista 18 % oli tutkijalähtöisiä, ilman ulkopuolista rahoitusta tehtyjä tutkimuksia. Kaupallisten tutkimusten osuus on viime vuosina jonkin verran suurentunut. Kuvasta 1 ilmenevät kymmenen edellisen vuoden aikana Lääkelaitokselle ilmoitetut kliiniset lääketutkimukset, sekä ilmoitusten esitarkastuksessa havaitut puutteet ja Lääkelaitoksen tekemien lisäselvityspyynnöiden lukumäärät. Määrissä ei voida havaita suuria muutoksia.

Kuva 2 kertoo tutkimusten jakautumisen tutkimusvaiheisiin. Faasin III tutkimuksia tehdään eniten (45 % v. 2007), ja faasien I, II ja IV tutkimuksia kaikkia suunnilleen yhtä paljon (17–19 % v. 2007). Eniten viime vuonna tutkittiin hermostoon vaikuttavia lääkkeitä (26 %) (kuva 3). Toiseksi suurimman ryhmän muodostivat syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat (18 %).

Tutkimusten ilmoitettu kesto on viime vuosina hieman pidentynyt (kuva 4). Keskimäärin se oli v. 2007 lähes 2 vuotta, ja pisimmissä tutkimuksissa 10–14 vuotta. Alle vuoden kestäneiden tutkimusten osuus on vähitellen pienentynyt.

Kliinisten lääketutkimusten koko tilasto vuodelta 2007 on nähtävissä osoitteessa http://www.laakelaitos.fi/ajankohtaista/uutiset/3/laaketutkimustoiminta_keskittyy_hermostoon_vaikuttaviin_laakkeisiin_ja_syopalaakkeisiin.



Kuva 1. Lääkelaitokselle ilmoitetut kliiniset lääketutkimukset. Ilmoitusten esitarkastuksessa havaitut puutteet sekä Lääkelaitoksen lähettämät lisäselvityspyynnöt.

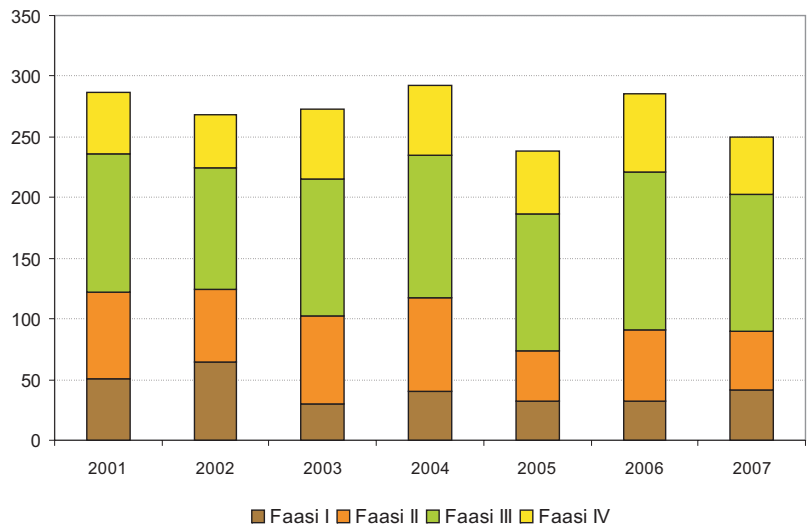
Kliinisen lääketutkimuksen vaiheet

Faasi I. Uutta lääkeainetta annetaan ensimmäisen kerran ihmiselle, yleensä terveille vapaaehtoisille koehenkilöille (poikkeuksena esim. sytotoksiset lääkkeet). Tutkimuslääkkeen tulee ensin olla perusteellisesti tutkittu eläimillä. Tutkimus aloitetaan hyvin pienellä lääkeannoksella, jota varovaisesti suurennetaan. Se antaa alustavan arvion tutkimuslääkkeen turvallisuudesta ja siedettävyydestä, lääkeaineen imeytymisestä, jakautumisesta, metaboliasta ja poistumisesta elimistöstä. Faasin I tutkimuksiin luetaan myös farmakokiineettiset tutkimukset, mm. geneerisillä lääkevalmisteilla tehtävät bioekvivalenssitutkimukset.

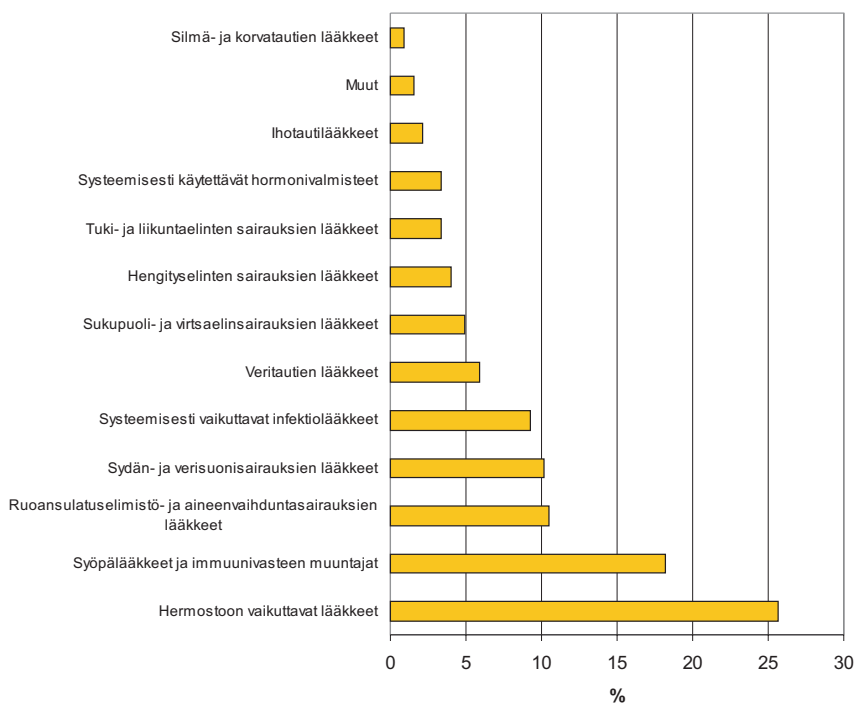
Faasi II. Uudella lääkeaineella tehdään ensimmäiset tutkimukset potilailla, tai markkinoilla jo olevaa lääkettä tutkitaan uudessa käyttöaiheessa, uudella potilasryhmällä tai uudella annostuksella. Määritetään annos ja tutkitaan lääkevalmisteen kliinistä tehoa, siedettävyyttä ja turvallisuutta.

Faasi III. Tutkimukset tehdään suurilla potilasryhmillä, ja ne ovat usein kansainvälisiä monikeskustutkimuksia. Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta verrataan parhaaseen mahdolliseen olemassa olevaan hoitoon tai lumevalmisteseen. Selvitetään myös lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksia ja yleisimpiä haittavaikutuksia.

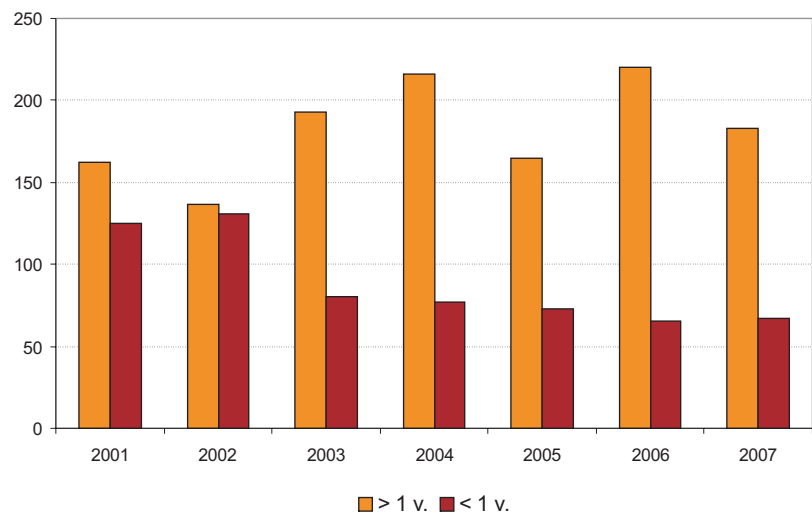
Faasi IV. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdään tutkimuksia hyväksytyillä potilasryhmillä, käyttöaiheilla ja annostuksilla. Tutkitaan mm. lääkevalmisteen pitkäaikaiskäytön turvallisuutta, erityiskohderyhmiä ja yhteisvaikutuksia.



Kuva 2. Kliinisten lääketutkimukset tutkimusvaiheen mukaan.



Kuva 3. Vuoden 2007 tutkimuslääkkeiden jakautuminen ATC-luokkiin.



Kuva 4. Tutkimusten ilmoitettu kesto.

Kasvirohdosvalmisteet Euroopan komission verkkosivuille

Euroopan komission verkkosivut ovat uudistuneet. Etusivulta http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/herbal/herbal_en.htm löytyy erillinen osio nyt myös perinteisille kasvirohdosvalmisteille. Osio on jaettu kasvirohdosvalmisteita koskevaan yleiseen osaan ja valmisteita koskevan kehitystyön seurantaosaan. Lisäksi osiosta on suora linkki Euroopan lääkeviraston (EMA) kasvirohdosvalmistekomitean (HMPC) verkkosivulle.

Kasvirohdosvalmisteita koskevan yleisen osan vasemmalle puolelle sijoittuvassa valintapalkissa on otsikko, joka käsittelee EU:n farmaseuttista lainsäädäntöä (*EU Pharmaceutical legislation*). Tältä sivulta löytyy lääkevalmisteita koskeva voimassa oleva EU-lainsäädäntö (EudraLex: “*The rules governing medicinal products in the European Union*”). Samaisella sivulla on kerrottu lyhyesti mitä ovat direktiivi (*directive*), asetus (*regulation*) ja ohje (*guideline*) sekä mikä on niiden käytännön merkitys.

Kasvirohdosvalmisteiden ohjeistus EMA:n verkkosivuilla

Kasvirohdosvalmisteita koskeva erityisohjeistus on helpoimmin löydettävissä Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta osoitteesta <http://www.ema.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcguide.htm>. Erityisohjeistuksella tarkoitetaan tässä yhteydessä ohjeistusta, jonka avulla ote-



Laatuohjeita

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/quality.htm>

Teho- ja turvallisuusohjeita

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>

taan huomioon kasvirohdosvalmisteiden erityisominaisuudet. Muilta osin käytössä on sama ohjeistus kuin muillekin lääkevalmisteille.

Homeopaattisten valmisteiden lisäohjeistus

Homeopaattisia valmisteita koskevaa lisäohjeistusta löytyy Euroopan lääkeviraston päälliköiden (HMA) verkkosivuilta <http://www.hma.eu/79.html>. Samoin kuin kasvirohdosvalmisteiden kohdalla, lisäohjeistuksessa otetaan huomioon homeopaattisten valmisteiden erityisominaisuudet. Jos mitään erityistä lisäohjeistusta ei ole annettu, noudatetaan kaikille lääkevalmisteille yhteistä ohjeistusta.

Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutusilmoitukset vuodelta 2007

Vuonna 2007 Lääkelaitokselle tehtiin yhteensä 241 haittavaikutusilmoitusta, joista 70 % koski tavanomaisia eläinlääkevalmisteita. Vuosittaisten haittavaikutusilmoitusten kokonaismäärä on kahden viimeisen vuoden aikana vähentynyt yli kolmellakymmenellä ilmoituksella. Tämä näyttää johtuvan lähinnä immunologisista valmisteista tehtyjen ilmoitusten vähenemisestä. Suurin osa ilmoituksista koski jälleen kerran pieneläimiä (118 koiria, 33 kissoja, 1 marsua ja 1 kania). Vain 14 ilmoitusta koski tuotantoeläimiä (7 nautoja, 5 hevosta, 1 kaloja ja 1 vuohta). Ihmiseen kohdistuneesta haitasta saatiin yksi ilmoitus.

Pieneläinten haittavaikutukset

Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet

Eniten ilmoituksia (91 kpl) tehtiin loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetuista valmisteista ja suurin osa näistä koski ulkoisesti annettavia paikallisvalebaleja. Vakaviksi luokiteltuja ilmoituksia oli seitsemän. Yhdessä tapauksessa 10-vuotiaalle uroskoiralle annettiin korvapunkkitartunnan hoitoon selamektiinivalmistetta. Seitsemän tuntia lääkkeen antamisen jälkeen ilmeni levottomuutta, vapinaa ja dyspneaa, koiran tila heikkeni ja se kuoli. Selamektiinin harvinaisiin haittavaikutuksiin lukeutuvat lihasvapina, horros ja kuolaaminen sekä erittäin harvinaisena neurologiset oireet (esim.

kohtaukset, ataksia). Ilmoituksesta ei selvinnyt, oliko koira mahdollisesti päässyt nuolemaan valmistetta turkista. Neurologisten oireiden osalta lääkityksen ja haittavaikutuksen suhdetta voitiin pitää mahdollisena, mutta ruumiinavauksen puuttuessa kuoleman syy-suhde jäi luokittelemattomaksi.

Toisessa tapauksessa omistaja antoi 4 kk:n ikäiselle koiralle erehdyksessä imidaklopridi-moksidektiinivalmistetta suun kautta (*off label* -käyttö). Vuorokauden kuluttua koira alkoi ripuloida, sille ilmaantui keskushermosto-oireita (ataksia) ja epileptistyyppiä kohtauksia. Koira ei kyennyt seisomaan ja kiljui. Oireiden pahentuessa omistaja päätyi eutanasiaan. Valmisteyhteenvedon mukaan lääkeaine voi oraalisesti annettuna aiheuttaa yksittäisissä tapauksissa ohimeneviä hermosto-oireita, kuten ataksiaa, yleistynyttä vapinaa, silmäoireita, epänormaalia hengitystä, syljen erityksen lisääntymistä ja oksentelua. Epilepsiankaltaisia kohtauksia ei mainita. Täysin varmasti ei muita neurologisten syiden aiheuttajia kuitenkaan voitu sulkea pois, sillä ruumiinavausta ei suoritettu. Haitan syy-suhde luokiteltiin tässä tapauksessa mahdolliseksi.

Muiden vakavien haittavaikutustapausten syy-suhdetta ei voitu luokitella. Syinä tähän olivat ilmoituksen puutteelliset tiedot, useat samanaikaisesti annetut lääkeaineet ja/tai ruumiinavaustietojen puuttuminen. Ei-vakaviksi luokitelluissa ilmoituksissa yleisimmät oireet olivat ihoreaktioita

(kutina, punoitus, karvanlähtö). Myös neurologisia oireita esiintyi jonkin verran (horros, ataksia).

Imidaklopridi-moksidektiinivalmistetta koskevat ilmoitukset tehon puutteesta lisääntyivät edellisestä vuodesta. Syynä tähän oli luultavimmin se, että erään toisen ulkoloisvalmisteen erityislupahakemukseen on vaadittu liitteeksi haittavaikutusilmoitus myyntiluvallisen imidaklopridi-moksidektiinivalmisteen tehon puutteesta, jos erityisluvallista valmistetta haetaan käytettäväksi demodikoosin hoidossa.

Systemiset infektiolääkkeet

Mikrobilääkkeitä koskevia haittavaikutuksia kuvattiin 16 ilmoituksessa. Kaksi tapauksista luokiteltiin vakaviksi. Ensimmäisessä tapauksessa koira oli ollut virtsatieinfektion vuoksi sulfa-trimetopriimikuurilla, mutta oireet eivät helpottaneet. Omistaja antoi koiralle difloksasiinitabletteja. Noin tunti lääkkeen annosta koira sai anafylaktisen shokin oireet. Eläinlääkäri hoiti koiraan oireenmukaisesti ja se toipui täysin. Lääkityksen aikayhteys sopi anafylaktisen reaktion syntyyn. Haittavaikutuksen syy-suhde luokiteltiin mahdolliseksi. Toinen vakavista tapauksista (epäilty lääkeaine kefovesiini) jäi syy-suhdeeltaan luokittelemattomaksi ilmoituksen niukkojen tietojen vuoksi. Tämän lääkeryhmän ei-vakavissa tapauksissa oireet olivat yleensä vaihtelevia ruoansulatuskanavan oireita sekä iho-oireita.

Hermostoon vaikuttavat lääkkeet

Keskushermostoon vaikuttavista lääkeaineista tehtiin 19 ilmoitusta (vakavia 15). Kissoja koskevista tapauksista 12:ssa epäiltiin keuhkopöhöä tai todettiin keuhkopöhö. Käytettyjä lääkeaineita näissä tapauksissa olivat medetomidini tai deksmedetomidini yhdistettynä ketamiiniin, butorfanoliin ja/ tai propofoliin. Suurimmassa osassa tapauksia oireina olivat kouristelu, vaikeutunut hengitys ja keuhkoista kuuluvat nesterohinat. Oireet alkoivat yleensä melko pian kissan rauhoituttua. Suurin osa kissoista toipui haitasta. Keuhkopöhö mainitaan harvinaisena haittavaikutuksena lähes kaikkien medetomidini- ja deksmedetomidini- valmisteen valmisteyhteenvedossa. Lähes kaikki tapaukset luokiteltiin syysuhteeltaan mahdollisiksi. Suurimmassa osassa tapauksia sydäntä ei tutkittu haitan havaitsemisen jälkeen eikä mahdollista sydänperäistä syytä voitu varmuudella sulkea pois. Tämän tyyppisten haittavaikutusilmoitusten määrä kasvoi edellisestä vuodesta. Syytä tähän voidaan vain arvailla – ilmenikö keuhkopöhöjä enemmän vai ilmoittivatko eläinlääkärit haitoista edellisvuotta herkemmin? Kuluvan vuoden aikana Lääkelaitokselle ei ole tehty yhtään ilmoitusta, jossa medetomidinilla tai deksmedetomidinilla lääkitty kissa tai koira olisi kärsinyt keuhkopöhostä.

Yhdessä vakavassa tapauksessa kissalta poistettiin hammaskivi deksmedetomidini-butorfanolirauhoituksessa. Kissa sai myös atipametsolia herätykseen. Kahden vuorokauden kuluttua kissa meni apaattiseksi, alkoi oksentaa ja joi paljon. Neljä vuorokautta toimenpiteen jälkeen havaittiin etuabdomenin aristus sekä lievää kuivumista. Kissalla diagnosoitiin akuutti hepatopatia. Oireiden ja lääkityksen välisen aikayhteyden sekä lääkeaineiden maksassa tapahtuvan metabolian vuoksi haitan syysuhdetta lääkitykseen pidettiin mahdollisena.

Yhdessä vakavassa tapauksessa vuoden ikäinen kissa nukutettiin kastrointia varten medetomidinilla ja ketamiinilla. Viisi mi-

nuuttia lääkkeiden annostuksesta todettiin hengitys- ja sydänpysähdys. Kissaa elvytettiin ja se toipui täysin. Koska molemmat anestesiaan käytetyt lääkeaineet voivat aiheuttaa sydämen ja hengityksen toiminnan muutoksia, on lääkkeen aiheuttama haitta mahdollinen. Koska kyseessä oli useamman lääkkeen yhtäaikainen käyttö, ei kuitenkaan voida arvioida yksittäisen lääkkeen syysuhdetta varmasti. Haitta luokiteltiin molempien lääkkeen osalta mahdolliseksi.

Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit

Kuudesta tehdystä ilmoituksesta yksi luokiteltiin vakavaksi. Tässä tapauksessa 2-vuotiaalle koiralle annettiin abortin aikaansaamiseksi aglepristoni-injektio kahtena peräkkäisenä päivänä. Viikon kulluttua lääkkeen antamisesta lapojen väliin nousi patti, joka muuttui vähitellen erittäin kovaksi. Karvat irtosivat patin ympäriltä ja iho tulehtui. Koira myös ontui etujalkojaan. Patti poistettiin kirurgisesti ja se todettiin patologisessa tutkimuksessa rasvakudoksen nekroosiksi, jossa esiintyi fibroplasiaa. Oireiden ajankohdan ja valmisteen potentiaalisen kudosaarsyttävyyden vuoksi haitta luokiteltiin mahdolliseksi. On mahdollista, että oireiden syntyyn on vaikuttanut jokin muu syy, kuten injektioneulan mukana kudokseen päässyt epäpuhtaus tai eläimen vastustuskyvyn puute.

Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat

Tämän ryhmän lääkkeistä tehtiin seitsemän ilmoitusta, jotka kaikki koskivat siklosporiinivalmistetta. Ilmoituksista kaksi luokiteltiin vakaviksi. Ensimmäisessä tapauksen 5-vuotiaalla westiellä todettiin reilun vuoden jatkuneen siklosporiinilääkityksen jälkeen *diabetes mellitus*. Valmisteyhteenvedon mukaan siklosporiinin on havaittu vaikuttavan insuliinipitoisuuksiin verenkierrassa, ja nostavan verensokeritasoa eikä valmisteen käyttöä suositella diabetesta sairastaville koirille. Lääkitys oli

jatkunut yli vuoden diabeteksen puhjetessa. Sen osuus koiran diabeteksen kehittymisessä jäi avoimeksi, mutta myötävaikutusta voitaneen pitää mahdollisena. Haitan syysuhde luokiteltiin mahdolliseksi. Toinen vakavista ilmoituksista jäi tietojen puutteellisuuden vuoksi luokittelemattomaksi. Ei-vakavissa tapauksissa havaittiin mm. oksentelua, ripulia, väsymystä, aivastelua, papilloomia suussa, tärinäoireita ja hyvänlaatuisen ihokasvain. Ruoansulatuskanavan oireiden ja papilloomien osalta haittojen syysuhdetta pidettiin mahdollisena, muiden haittavaikutusten syysuhde jäi luokittelemattomaksi.

Muut pieneläinlääkkeet sekä ihmisille tarkoitetut lääkevalmisteet

Tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeistä tehtiin kolme ilmoitusta, joista yksi luokiteltiin vakavaksi. Kyseisessä tapauksessa 11-vuotiaalla koiralla epäiltiin karprofeenilääkityksen aiheuttamaa maksan toimintahäiriötä, jonka seurauksena päädyttiin eutanasiaan. Tietojen puutteellisuuden vuoksi syysuhdetta ei voitu luokitella. Ruumiinavaus olisi ehkä selventänyt oireisiin johtaneita syitä. Muita ilmoituksia tehtiin pieneläimille tarkoitetuista ruoansulatuselinten lääkkeistä sekä korvalääkkeistä. Tapaukset eivät olleet vakavia.

Ihmiselle tarkoitetuista lääkevalmisteista tehtiin kolme ilmoitusta. Kaikki ilmoitukset luokiteltiin vakaviksi. Sulfametoksatsolimetopriimivalmisteen osalta munuaisarvojen kohoaminen koiralla luokiteltiin mahdolliseksi. Doksisykliinin suonensisäisen annon jälkeinen koiran kuolema sekä atsitromysiinilääkityksen jälkeinen kissan kuolema jäivät syysuhteeltaan luokittelemattomiksi.

Tuotantoeläinten haittavaikutukset

Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet

Mikrobilääkkeistä tehtiin 11 ilmoitusta. Kolme tämän ryhmän ilmoituksista oli vakavia. Yhdessä

tapauksessa 2-vuotias lämminverihevonen oli saanut liikalihaopeeraation jälkeen prokaiinipenisilliinikuurin. Omistaja antoi pistokset itse. Viidennen päivän aamupistoksen jälkeen neulan reiästä tuli verta ja hevonen kaatui välittömästi pistoksen antamisen jälkeen maahan, kramppasi, hikoili ja limakalvot olivat vaalean harmaat. Hevonen kuoli vajaan tunnin kuluttua oireiden alkamisen jälkeen. Lääkeaine saattoi pistettäessä joutua suoneen aiheuttaen välittömän reaktion. On myös mahdollista, että hevonen sai akuutin, voimakkaan anafylaktisen reaktion penisilliinille tai muulle valmistuksessa olevalle aineelle. Mahdollisuudeksi jää myös prokaiinin aiheuttama toksisuus (lisää tietoa aiheesta TABUssa 6/2006).

Toisessa tapauksessa eläinlääkäri kävi hoitamassa lehmää kuumeen, ripulin, jälkeisten jäämisen ja akuutin mastiitin vuoksi. Hoitona annettiin bentsyylipenisilliiniä, karprofeenia ja kloprosteno-olia sekä tukihoidtoa. Seuraavana päivänä utare oli taikinamainen, kudoksessa oli kaasua ja maito oli veristä heraa. Viisi päivää myöhemmin ihon pintakerros kuoriutui irti, pikkukyntöset olivat irronneet, utare oli sinertävä ja verestävä. Lehmän huonon yleistilan vuoksi päädyttiin lopekukseen. Suurin epäily oireiden aiheuttajana kohdistui klostridin aiheuttamaan tulehdukseen ja toksiinien aiheuttamiin oireisiin. Enrofloksasiinin osuus oireisiin vaikutti epätodennäköiseltä. Ilman ruumiinavausta tapauksen tarkempi luokittelu oli kuitenkin mahdotonta.

Yksi ilmoitus koski oksitetrasykliinivalmisteen tehon puutetta flavobakteeri-infektion hoidossa kirjolohilla. *In vitro* -herkkyysmääritysten tulokset eivät aina välttämättä vastaa tilannetta *in vivo*. Tehon puute luokiteltiin todennäköiseksi. Kolme ilmoituksesta koski maidon riittämätöntä varoaikaa tapauksissa, joissa lehmä oli lääkitty oksitetrasykliinillä tai penetamaatilla. Kahdessa tapauksessa annos ylitti lievästi valmisteyhteenvedon ohjeannoksen (*off label* -käyttö). Haitan

syysuhde arvioitiin kaikissa tapauksissa todennäköiseksi. Syyt lääkeaineen löytymiseen maidosta varoajan jälkeen jäivät epäselviksi. Varoikatutkimukset on tehty terveillä eläimillä eikä sairaan eläimen lääkeainemetaboliala välttämättä vastaa terveen eläimen metaboliala. Lisää tietoa aiheesta TABUssa 1/2007.

Muut tuotantoeläinlääkkeet

Hermostoon vaikuttavista lääkeaineista tehtiin kaksi vakaviksi luokiteltua ilmoitusta. Ensimmäisessä tapauksessa hevoselle annettiin ontumatutkimusta varten erityisluvallista romifidiinivalmistetta. Hevonen oli tämän jälkeen edelleen hieman levoton, eikä vaste lääkitykselle ollut toivottava, joten annos uusittiin. Muutaman minuutin jälkeen hevonen putosi jaloilleen, siitä sammakkoasentoon, yritti ylös, ryömi, teutaroi hetken ja jäi makaamaan noin 10 minuutiksi. Tämän jälkeen hevonen nousi ylös lähes normaalisti. Hevonen oli kuitenkin viikkoa myöhemmin lopetettu takapään kantamattomuuden vuoksi. Epäselväksi jäi, johtuiko takapään kantamattomuus kaatumisesta. Ilmoituksen perusteella on vaikea arvioida, mistä hevosen kaatuminen johtui ja oliko kyseessä anafylaksian tyyppinen reaktio. Valmisteen ruotsalaisessa valmisteyhteenvedossa mainitaan mahdollisina haittavaikutuksina ataksia ja sydänvaikutukset. Ilmoituksen perusteella hevosen oireet vaikuttivat enemmänkin kollapsilta kuin ataksialta. Syysuhde luokiteltiin mahdolliseksi.

Toisessa tapauksessa vuohipukki nukutettiin kastrotiota varten ksyylatsiinilla ja ketamiinilla. Se sai myös ketoprofeenia ja penisilliiniä sekä lidokaiinia paikallisesti. Vuohi kuoli kesken leikkauksen. Haittavaikutus luokiteltiin mahdolliseksi.

Tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeitä tehtiin yksi ilmoitus. Tapauksessa suomenhevonen alkoi tärinästä ja kaatui kyljelleen pian fluniksiini-injektion jälkeen. Hevonen nousi nopeasti ylös, mutta oli selvästi ataktinen ja hermostunut sekä hikoili ja hen-

gitti kiivaasti. Oireet kestivät noin 15 minuuttia, jonka jälkeen hevonen rauhoittui ja tuntui toipuvan. Valmisteyhteenvedon mukaan haittavaikutuksena voi valtimonsisäisen annon jälkeen esiintyä ilmoituksen kaltaisia oireita eli ataksiaa, hyperventilaatiota, levottomuutta ja lihasheikkoutta. Ilmoittajan mukaan lääkeaine annettiin laskimonsisäisesti (iv). Tämän antoreitin yhteydessä haittavaikutusta voidaan pitää odottamattomana. Kyseessä saattoi olla lääkeaineelle tavallista herkempi yksilö, joka reagoi myös iv-antoon. Oireiden alkamisajan ja kuvauksen perusteella syysuhde luokiteltiin todennäköiseksi. Samankaltaisia tapauksia on kuvattu myös Ruotsissa¹.

Ihmiseen kohdistunut haittavaikutus

Ulkoloisten häätöön tarkoitettusta paikallisvaleyhvalmisteesta (sisältää metaflumitsolia ja amitratsia) tehtiin ilmoitus ihmiseen kohdistuneesta haitasta. Lääkkeen annon jälkeen eläimen omistajat tunsivat silmäoireita, huulien kirvelyä sekä päänsärkyä. Valmisteyhteenvedossa mainitaan, että valmiste voi aiheuttaa lievää silmien ärsytystä sekä ihon yliherkyyttä ja allergisia reaktioita. Ihmiseen kohdistunut haitta luokitellaan aina vakavaksi.

Yhteenveto

Vuonna 2007 tehdyistä haittavaikutusilmoituksista suurin osa koski odotettuja haittoja. Haittaa pidetään odotettuna, kun haittavaikutuksesta on maininta lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa. Vuonna 2007 tehdyt haittavaikutusilmoitukset eivät aiheuttaneet muutoksia olemassa oleviin valmisteyhteenvedojen varoituksiin.

¹ Tjalve H. Läkemedelsbiverkningar hos djur 2005 och 2006, del 1. Svensk Veterinärtidning 2007;12:23-30.

Lääkelaitos kiittää kaikkia haittavaikutusilmoituksen tehneitä!

Osoitteenmuutoslomake |
Adressändringsblankett |
Change of address

- Osoitteenmuutos/nimenmuutos
- Ilmoitus tehty maistraattiin
tai Väestörekisterikeskukseen
- Olen lääkäri
- hammaslääkäri
- apteekkari/proviisori
- lääketieteen/farmasian opiskelija
- farmaseutti
- eläinlääkäri
- muu, mikä _____
- en halua lehteä enää

Nimi | Namn | Name

Entinen jakeluosoite (takakannessa)

Uusi jakeluosoite | Ny adress | New address

Postinumero | Postnummer | Postcode

Postitoimipaikka | Stad | City

Land | Country

Ota kopio tai taita tästä ja niittaa yhteen



Läkelaitos
maksaa posti-
maksun

LÄÄKELAITOS

TUNNUS 5001010

FI 00003 VASTAUSLÄHETYS

FINLAND

