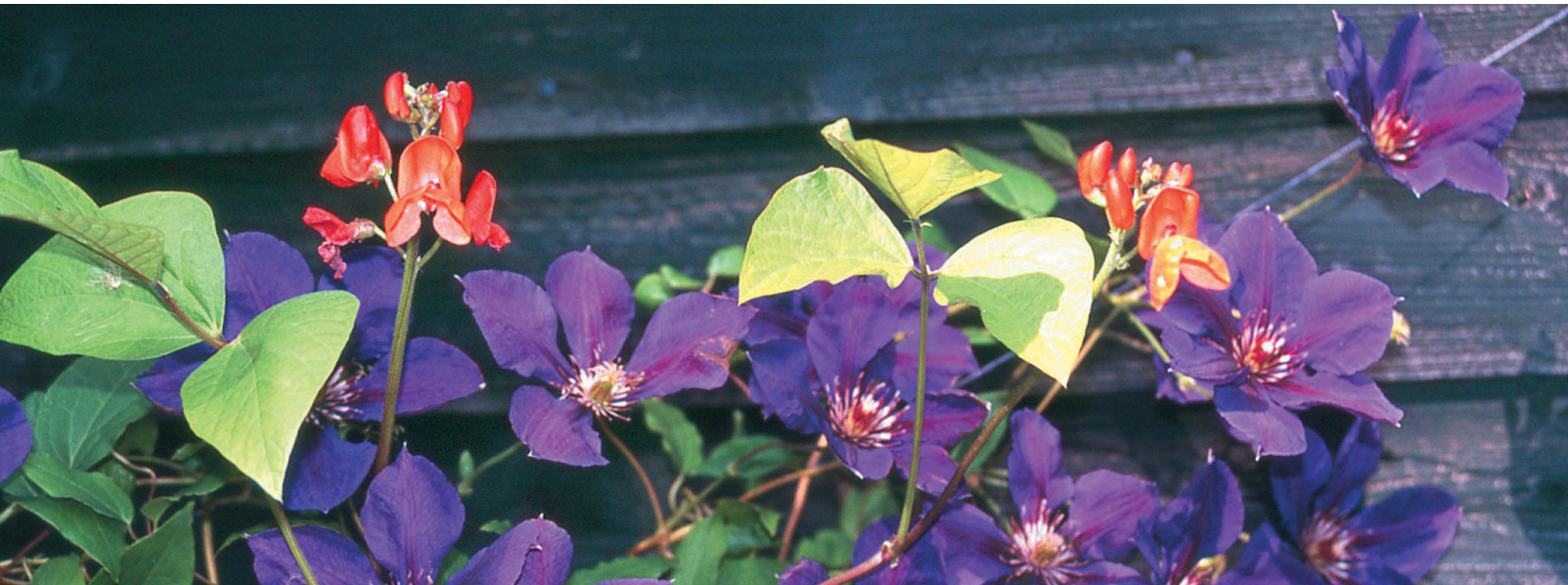


# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Huumausainevalvonnan monet ulottuvuudet <i>Sami Paaskoski</i>
	4	Vanhusten lääkehoito-ongelmia päivystyksessä <i>Timo Strandberg   Maija-Liisa Seppänen</i>
	7	Skitsofreniapotilaan oireiden seuranta ja lääkehoito <i>Hannu Koponen</i>
	10	Kudoslaitoksia valvotaan <i>Eeva Leinonen   Anne Tammiruusu</i>
	13	Lääkevääreännöksissä vääriä vaikuttavia aineita <i>Pia Pihlavisto   Marianne Kyber   Tom Wikberg</i>
<b>Uutta lääkkeitä</b>	16	Talidomidi <i>Pirkko Paakkari</i>
	18	Lenalidomidi <i>Pirkko Paakkari</i>
<b>Kasvirohdosvalmisteet</b>	20	Analyysimenetelmien kehitys tarkentaa kasvirohdosvalmisteiden laatua <i>Sari Koski</i>
<b>Ex tempore</b>	22	Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana -opas julkaistu
	22	Sähkötupakka lääkkeeksi
	22	Etorikoksibi ja kohonnut verenpaine
	22	Norfloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttöön rajoituksia
<b>Eläinlääkkeistä</b>	23	Eläimille mikrobilääkkeitä entistä enemmän <i>Katariina Kivilahti-Mäntylä</i>
	25	Varo laittomia reseptilääkkeitä <i>Tita-Maria Muhonen   Kristiina Pellas</i>

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



Sami Paaskoski  
Yliproviisori  
Valvontaosasto  
Lääkelaitos

# Huumausainevalvonnan monet ulottuvuudet

Mitä yhteistä on kipulääke morfiinilla, rauhoittavalla diatsepaamilla ja teollisuusliuottimena käytettävällä asetonilla? Entä lääketehailla, -tukkukaupoilla ja aptekeilla, kemian teollisuudella ja kunnallisella vesilaitoksella? Kaikki aineet ja toimijat eivät näyttäisi kuuluvan samaan joukkoon, mutta ne kuuluvat kuitenkin Lääkelaitoksen valvontakenttään huumausainevalvonnassa.

Uusi huumausainelaki (373/2008) tulee voimaan 1.9.2008. Sillä tehostetaan huumausainevalvontaa uusilla lupa- ja ilmoitusmenettelyillä sekä lisätään viranomaisten välistä yhteistyötä. Entistä täsmällisemmällä säännöksillä korostetaan myös huumausaineita käsittelevien toimijoiden vastuita ja velvollisuuksia.

Kansainvälisen huumausainevalvonnan perusta muodostuu Yhdistyneiden Kansakuntien yleissopimuksista, joiden periaatteena on varmistaa valvottavien aineiden saatavuus lääkinnälliseen käyttöön ja tieteelliseen tutkimukseen sekä estää aineiden väärinkäyttö. Vuoden 1961 huumausaineyleissopimus ja vuoden 1971 psykotrooppisia aineita koskeva yleissopimus ovat edelleen keskeisiä lainsäädännössä. Uusi laki ei muuta Suomen kansallisen huume politiikan linjauksia.

Terminä huumausaine sisältää voimakkaita mielikuvia, jotka ovat omiaan aiheuttamaan hämmennystä potilaissa. Huumausaineen määrittelyssä kansallinen lainsäädäntö nojautuu edelleen kansainvälisissä sopimuksissa luetteloituihin aineisiin. Esimerkiksi opioidit ja suurin osa pääasiassa keskushermostoon vaikuttavista lääkkeistä kuuluvat sopimusten piiriin ja ovat siten oikeudellisesti huumausaineita. Perusteltu lääkinnällinen käyttö potilaiden hoidossa on-

kin pidettävä selkeästi erillään päihde- ja riippuvuuskäytöstä.

Myös huumausaineiden valmistuksessa käytettävien aineiden eli lähtöaineiden valvonta kuuluu Lääkelaitokselle. Valvottavia lähtöaineita ovat muun muassa eräät lääkkeinäkin käytettävät aineet sekä tavalliset, laajasti käytettävät teollisuuskemikaalit, joita tarvitaan myös huumausaineiden tuotannossa. Toimijat ovat menettelytavoillaan avainasemassa esittäessä laitonta huumausaineiden valmistusta. Vedenpuhdistusprosesseissa saatetaan käyttää kaliumpermanganaattia ja tietyn kynnsarvon ylittävä käyttö edellyttää toimijalta rekisteröitymistä Lääkelaitokselle. Samaa kemikaalia tarvitaan myös kokaiinin valmistuksessa. Huumausaineilla ja huumausainevalvonnalla on siis yllättäviä ulottuvuuksia.

Lakia säädettäessä huolenaiheita olivat huumausaineiksi luokiteltavien lääkkeiden reseptiväärennökset ja lääkkeiden joutuminen väärinkäyttöön. Eri-tyiskysymyksenä käsiteltiin uusia aineita, joita tuodaan ja käytetään huumaantumistarkoituksessa, mutta jotka eivät ole huumausaineita. Miten niihin voidaan puuttua nopeasti? Kansallinen huumausaineeksi luokittelu ei ole mahdollista ja aineen saaminen kansainväliseen valvontaan on pitkälinen prosessi. Odotushuoneessa on yhä pohdittavia asioita.

Pitkään kestäneessä lainvalmisteluprosessissa on päästy maaliin ja uusien valvontamenettelyjen käytännön toimeenpano alkaa. Tässä yhteydessä tarkastellaan uudelleen myös nykyisiä menettelyjä. Lääkelaitoksessa uudet valvontatehtävät ovat merkinneet myös voimavarojen vahvistamista. Lääkelaitos on keskeinen viranomainen huumausaineiden ja niiden lähtöaineiden luvallisen käytön valvojana.



Timo Strandberg  
Geriatrian professori  
Sisätautien ja geriatrian erikoislääkäri  
Oulun yliopisto, Terveystieteiden laitos/  
geriatria  
OYS, Yleislääketieteen yksikkö

Maija-Liisa Seppänen  
Geriatrian erikoislääkäri  
Lääkinnällisen kuntoutuksen vastuualue  
OYS

## Vanhusten lääkehoito-ongelmia päivystyksessä

Tavanomaiseen vanhenemiseen liittyvä sairauksien kasaantuminen ikääntyessä on luonnollinen syy siihen, että vanhuspotilaat (yli 75–80-vuotiaat) ovat tavallisia päivystysvastaanotoilla. Päivystykseen joutuvat ikäihmiset ovat tyypillisesti monisairaita ja he käyttävät monia lääkkeitä. Tämän takia heidän hoitoonsa liittyy erityispiirteitä, ei vähiten lääkityksen osalta. Tarkastelemme seuraavassa vanhusten lääkehoitoa toisaalta sairaalaan joutumisen syynä, toisaalta sitä, miten lääkehoito pitää ottaa huomioon hoidon suunnittelussa.

### Lääkehoito ja päivystykseen joutuminen

Lääkehoito voi johtaa sairaalaan monella eri tavalla ja erityisesti lääkehoitoa ja sen haittoja on usein pidetty merkittävänä vanhusten sairaalahoitoon joutumisen syynä. Sairauksien ja lääkehoidon yhteen kietoutuminen kuitenkin vaikeuttaa arviointia. Erityisesti vanhusten kohdalla on usein vaikea erottaa mikä johtuu lääkityksestä ja mikä sairaudesta. Tämä *confounding by indication* onkin otettava huomioon syy-seuraussuhteita arvioitaessa. Lukuja on saatu suuntaa-antavasti viime vuosien tutkimuksista. Suuressa brittiläisessä tutkimuksessa (lähes 19 000 päivystysikäntä) noin 6,5 % sairaalahoito-

don syistä johtui lääkkeiden haittoista (1). Näiden potilaiden keski-ikä oli 76 vuotta. Tämä vastaa hyvin jo vuonna 1996 suomalaisilla vanhuspotilailla tehtyä selvitystä, jossa lääkehaittojen osuus sairaalahoidoista oli 6 % (2). Amerikkalaisen tutkimuksen mukaan 4 % ikääntyneistä lääkkeiden käyttäjistä sai vakavan lääkehaitan vuosittain (3). Kuolemaan johtaneita lääkehaittoja kaikista lääkehaitoista oli alle prosentti (3). Sairaalahoitoon johtaneista lääkehaitoista 2 % johti potilaan menehtymiseen (1).

Tuoreessa ruotsalaisessa selvityksessä analysoitiin yhden kuukauden aikana lääkehoitoon liittyviä syitä yliopistosairaalan sisätautien päivystyspoliklinikkaan joutumiselle (4). Keskimäärin 68-vuotiaita potilaita oli 1 176 ja heistä otettiin sairaalahoitoon 39 % (n=457). Potilaista 135:llä (12 % kaikista, 30 % sairaalaan

otetuista) katsottiin lääkehoitoon liittyvien ongelmien joko suoraan tai välillisesti aiheuttaneen sairaalahoidon tarpeen. Potilaista 73 %:lla arvioitiin olleen lääkkeen aiheuttama oire, lääkehoito oli puutteellista tai muuten epäonnistunutta 30 %:lla. Myrkytys oli syynä 5 %:lla ja lääkkeen väärinkäyttö 11 %:lla. Kliinisesti merkittävä interaktio arvioitiin olleen 48 %:lla potilaista. Ruotsalaistutkimuksen luvut lääkehaitoista ovat varsin suuria, mutta tutkimus tehtiin yliopistosairaalassa (Karoliininen sairaala Tukholmassa), jonka potilaat ovat vaikeasti monisairaita (kardiologiset, hematologiset ja syöpäpotilaat) ja sen mukaisesti monilääkittyjä (keskimäärin 9 lääkettä), kolmasosalla potilaista munuaisten toiminta oli heikentynyt.

Lääkehoitoon liittyneet haitat voidaan ryhmitellä taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1. Lääkkeisiin liittyvien haittojen ryhmittely

Tahallinen yliannostus

Ei-tahalliset haitat

- allergiset reaktiot (immuunivälitteiset)
- varsinaiset sivuvaikutukset (tavanomaisiin annoksiin liittyvät farmakologiset tai idiosynkraattiset vaikutukset)
- tahaton yliannostus
- sekundaariset vaikutukset (esimerkiksi verenpaineen laskuun liittyvä kaatuminen)
- yhteisvaikutus toisen lääkkeen tai sairauden kanssa



Kaikkia haittatyyppijä – mukaan lukien tahallinen yliannostus – voi ilmetä vanhuksilla, ja toisaalta tahaton yliannostus on otettava huomioon erityisesti muistihäiriöisen vanhuksen kohdalla. Lääkkeen käyttöön liittyvä haittavaikutus tai sekundaarinen vaikutus on monesti harkittu riski, joka joudutaan ottamaan, kun hoitoa sairauteen on annettava. Tunnettuja esimerkkejä tästä ovat varfariinin käyttöön liittyvä verenvuotoriski sekä antibiootteihin ja kortikosteroidihoitoihin liittyvät haittavaikutukset. Ylipäänsä valtaosa iäkkäiden merkittävistä lääkehaitoista liittyy tunnettuihin ja paljon käytettyihin lääkkeisiin, kuten antikoagulantteihin, tulehduskipulääkkeisiin ja diabetislääkkeisiin, ja yllättävän vähän ns. sopimattomiin lääkkeisiin (5) (taulukko 2).

**Taulukko 2.** Keskeisiä vakavien lääkehaittojen aiheuttajia (ei tärkeysjärjestyksessä)

- Varfariini
- Asetyylisalisyylihappo (ASA)
- Tulehduskipulääkkeet
- Diureetit
- ACE:n estäjät
- Beetasalpaajat
- Insuliini ja oraaliset diabetislääkkeet
- Mikrobilääkkeet
- Lääkkeet, joilla on kapea terapeuttinen leveys (esim. litium)

Suomalaisessa vuonna 1996 julkaistussa tutkimuksessa analysoitiin 450 vanhuspotilaan lääkityksen yhteys sairaalaan joutumiseen (2). Merkittävimmät syyt olivat psykoosilääkkeiden aiheuttama ekstrapyramidaalioireet, varfariinin ja tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat verenvuodot sekä antibioottien aiheuttama ripuli. Brittiläisessä tutkimuksessa tyypillisiä vakavia haittoja olivat asetyylisalisyylihapon eli ASAn ja muiden tulehduskipulääkkeiden tai varfariinin aiheuttamat verenvuodot suolistossa, diureettien tai ACE:n estäjien aiheuttama hypotensio tai munuaisen vajaatoimin-

ta, sekä masennuslääkkeiden aiheuttama sekavuus, hypotensio, ummetus, verenvuoto suolistossa tai hyponatremia sekä beetasalpaajien aiheuttama bradykardia, hypotensio ja keuhkoahantauma (1). Myös amerikkalaisissa tutkimuksissa (3, 5) sydän- ja verisuonitautien lääkkeet, antibiootit, diureetit ja tulehduskipulääkkeet olivat yleisimpiä haittojen aiheuttajia.

Tärkeä viesti tutkimuksissa on toisaalta ollut se, että hyvin merkittävä osa iäkkäiden lääkehaitoista on ehkäistävissä. Jopa 40–70 % haitoista on arvioitu olevan vältettävissä ihanneolosuhteissa ja esimerkiksi lääkeannoksen oikealla säädöllä (1–4). Toisaalta vaikka antibiootit aiheuttavat yleisesti haittoja, vain pieni osa niistä voitiin ehkäistä (3). Ehkäisyn mahdollisuudet on yleensä arvioitu suuremmiksi vakavien kuin lievempien haittojen kohdalla. Tämä kannustaa lääkehaittojen ja niiden aiheuttajien parempaan tunnistamiseen.

Monilääkitys voi johtaa interaktioihin. Brittitutkimuksessa interaktioiden osuus lääkehaitoista oli 16,6 % (1), mutta ruotsalaisen yliopistosairaalan monisairailta ja -lääkityillä potilailla arvioitiin kliinisesti merkittävän interaktion olleen joka toisella potilaalla (4). Yleisesti voidaan kuitenkin arvioida, että interaktiot ovat teoriassa erittäin yleisiä, mutta vain pieni osa niistä on kliinisesti merkittäviä (6). Kanadalaisessa yli 65-vuotiaita nivelrikkopotilaita käsitäneessä tutkimuksessa kliinisesti merkittävien lääkeaineinteraktioiden ja kaikkien mahdollisten interaktioiden suhde oli 1:6 (7) eli noin 16 % interaktioista olivat merkittäviä. Yhteisvaikutusten kohdalla tärkeitä muistettavia lääkkeitä ovat tutut varfariini, ASA ja diureetit, ja vanhuspotilaita hoitavan kliinikon tulee olla tietoinen näiden lääkkeiden jopa vaarallisista yhteisvaikutuksista. Merkittäviä interaktioita voidaan nykyään helposti kartoittaa jopa vuoteen viereillä esimerkiksi SFINX-tietokannan avulla ([www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)). Tärkeitä muistettavia lääkkeitä on lueteltu taulukossa 3.

**Taulukko 3.** Muista interaktioiden mahdollisuus, kun vanhuksella on seuraavia lääkkeitä

- Varfariini
- Asetyylisalisyylihappo (ASA)
- Diureetit
- Amitriptyliini
- Doksepiini
- Fluoksetiini
- Levomepromatsiini
- Perfenatsiini
- Fenytoiini
- Karbamatsiini
- Alpratsolaami
- Diatsepaami
- Midatsolaami
- Triatsolaami
- Diltiatseemi
- Verapamiili
- Omepratsoli
- Sieni-infektioihin käytettävät lääkkeet

Maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden tyypillisiä tai odottamattomia interaktioita, jotka tulee ottaa huomioon vanhuk- sia hoidettaessa on esitelty hiljan julkaistussa suomalaisessa katsauksessa (8). Itse asiassa monia merkittäviä interaktioita aiheuttavia lääkkeitä voidaan pitää lähtökohtaisesti vanhuksille sopimattomina lääkkeinä, koska niille löytyy turvallisempikin lääkehoitovaihtoehto.

### Vanhuspotilaan hoitoon ja ominaisuuksiin liittyviä ongelmia lääkehoidossa

Vaikka vanhuspotilaan lääkehoito päivystystilanteessa usein sujuu samoin periaattein kuin nuorempienkin, vanhuspotilailla voi olla erityispiirteitä, jotka ovat syytä ottaa huomioon lääkehoidon suunnittelussa (taulukko 4).

Munuaisten toiminta on usein heikentynyt – altistaen mm. elektrolyttihäiriöille ja lääkehaitoille – eikä pelkkä kreatiniinitaso kerro totuutta potilaan munuaisten tilasta. Vanhuksella voi olla ortostaattinen hypotonia, ja verenpaineen mittausta myös pystyasennossa on tärkeä, kun suunnitel-

Taulukko 4. Vanhuspotilaan erityispiirteitä päivystyksessä, joilla on vaikutusta lääkehoitoon

- Delirium – keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, antikolinergit
- Kognitiivinen heikentyminen – keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, antikolinergit
- Hauraus-raihnausoireyhtymä (HRO) – elimistön reservien heikentyminen, lääkevaste
- Kaatuilutaipumus – keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, verenpainelääkkeet
- Munuaisten toiminnan heikentyminen – lääkevaste, elektrolyyttihäiriöt
- Ortostaattinen hypotonia – verenpaineeseen vaikuttavat lääkkeet

laan verenpaineeseen vaikuttavaa lääkehoitoa. Delirium, kaatuilutaipumus, kognitiivinen heikentyminen (dementia) sekä etenkin yli 80-vuotiailla tavallinen hauraus-raihnausoireyhtymä (HRO) vaikuttavat vanhuksilla voimakkaasti myös muihin sairauksiin ja niiden hoitoon. Nämä erityisongelmat on syytä tunnistaa, mutta esimerkiksi vanhuksen dementia ei saa johtaa aiheuttamaan nihilismiin. Myös dementiapotilaiden infektioita ja sydänongelmia on hoidettava. HRO:n, dementiaan ja deliriumiin liittyy alentunut elimistön reservikapasiteetti, jolloin esimerkiksi läkehoidon vaste voi olla yllättävän voimakas. Etenkin antikolinergisesti vaikuttavia lääkkeitä on varottava, ja jos ne ovat tarpeen, niiden vastetta huolellisesti seurattava varsinkin dementia- ja deliriumpotilailla (9). Koska vanhuksilla on yleensä useita lääkkeitä, ajantasaisen lääkelistan (muistaen myös ns. luontaislääkkeet, joista potilas ei välttämättä spontaanisti kerro) läpikäynti on tärkeää sekä arvioitaessa sairaalahoitoon joutumista että tulevan hoidon suunnittelua. Voimassa olevan lääkelistan saatavuus on kuitenkin monesti ongelma. Tämä vaatii kehittämistä, mm. yhtenäisiä tietojärjestelmiä sekä vastuunjakoa siitä, kuka kirjaa mitä ja mihin. Myös lääkelistojen helppolukuisuus on erittäin tärkeää.

### Lääkitysongelmat päivystyskäynnin jälkeen

Päivystyksessä aloitettu lääkitys vaikuttaa myös potilaan myö-

hempään vointiin, kuten ilmeni amerikkalaisen veteraanisairaalan yli 65-vuotiaiden päivystyspotilaiden aineistossa (10). Potilaista 45 % (942) oli saanut yhden tai useamman uuden lääkkeen käynnin yhteydessä. Kolmanneksella uuteen lääkitykseen liittyi mahdollisia ongelmia: sopimaton lääkitys, läakeinteraktio tai lääke-sairauseraktio. Kolmannes veteraaneista joutui uudelleen sairaalaan ja 2 % kuoli kolmen kuukauden seuranta-aikana. Lääkitykseen liittyneet ongelmat lisäsivät näitä riskejä 32 %. Pyrittäessä tulevien päivystyskäyntien vähentämiseen, on myös läkehoidon parempi monitorointi otettava huomioon.

Huomaa päivystyksen vanhuspotilaan hoidossa seuraavat asiat

- selvitä käytetyt lääkkeet sekä ns. luontaistuotteet ja niiden osuus sairaalaan tulemiseen.
- selvitä, onko vanhuksella HRO, dementia, delirium, munuaisten vajaatoiminta (jota kreatiniinitaso ei välttämättä osoita) tai ortostaattinen hypotonia ja säädä läakehoitoa sen mukaan. Koska merkittävä osa läakehaitoista on estettävissä, pitää päivystyksessä aloitettuihin läakehoitoihin ja niiden tehon ja vaikutusten seurantaan kiinnittää erityistä huomiota.

## Yhteenveto

Läakehaitta voi olla merkittävä syy, kun vanhuspotilas joutuu päivystykseen. Usein läakehaitat voivat kuitenkin olla sinänsä tarpeellisen läakekeen tunnettuja haittavaikutuksia. Tavallisimpia haittoja aiheuttavia läakekeitä ovat varfariini, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipuläakeet, diureetit, ACE:n estäjät, beetasalpaajat ja insuliini. Vanhuspotilaan sairaus voi toisaalta merkittävästi muuntaa läakevastetta.

## Kirjallisuus

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S ym. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15–9.
2. Räihä I, Virtanen H, Hakamäki T ym. Läakehaittavaikutukset sairaalaan otetuilla vanhuspotilailla. *Suom Lääkäril* 1996;51:3358.
3. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR ym. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107–16.
4. Fryckstedt J, Asker-Hagelberg C. Läkemedelsrelaterade problem vanliga på medicinakuten. *Läkartidningen* 2008;105:894–8.
5. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR ym. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755–765.
6. Mensio S, Ojala R, Raunio H. Läkäreiden kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset sairaalassa. *Duodecim* 2007; 123:1725–31.
7. Putnam W, Lawson B, Frail D ym. Potential for drug interactions in seniors with osteoarthritis. *Can Fam Physician* 2006;52:340–1.
8. Pitkälä K, Hosia-Randell H, Raivio M ym. Vanhuksen läakehoidon kariakoita. *Duodecim* 2006;122:1503–12.
9. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC ym. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008; 168:508–13.
10. Hastings SN, Schmader KE, Sloane RJ ym. Quality of Pharmacotherapy and Outcomes for Older Veterans Discharged from the Emergency Department. *J Amer Geriatr Soc* 2008; 56:875–880.



Hannu Koponen  
Professori  
Psykiatrian klinikka  
KYS ja Kuopion yliopisto

## Skitsofreniapotilaan oireiden seuranta ja lääkehoito

*Psykooseista vaikein, skitsofrenia, on monimuotoinen psyykinen sairaus, josta kärsii noin yksi prosentti aikuisväestöstä. Skitsofreniaa on usein pidetty kroonisena häiriönä, mutta sen ennustetta voidaan parantaa varhaisella tunnistamisella ja varhain aloitetulla hoidolla. Psykoosilääkkeen valinnassa on tärkeintä pyrkiä pienimpään tehokkaimpaan annokseen sekä haittavaikutusten välttämiseen.*

Skitsofrenian hoito perustuu pitkäjänteiseen, luottamukselliseen hoitosuhteeseen ja yksilölliseen, potilaan ja hänen läheistensä tarpeet huomioon ottavaan, säännöllisesti tarkistettavaan hoitosuunnitelmaan. Keskeisiä seikkoja hoidossa ovat pienimpään tehokkaaseen annokseen ja haittavaikutusten välttämiseen pyrkivä psykoosilääkehoito, psykososiaalisen yksilöhoidon erilaiset muodot, koko perheen psykoedukaatio sekä potilaan toimintakykyä parantavat sosiaalisen kuntoutuksen muodot. Pitkäaikais- hoidossa on tärkeää potilaan aktiivinen hoidossa pysymisen tukeminen, joustava palvelu kriisitilanteissa ja uusien sairausjaksojen ehkäisy. Alueelliset hoitopalvelut tulee järjestää siten, että eristeisesti häiriintynyt psykiatri- nen potilas saa joustavasti ja integroidusti tarpeitaan vastaavan hoidon ja kuntoutuksen (1).

Säännöllisesti käytettynä psykoosilääkkeet lievittävät akuuttivaiheen oireita ja estävät psykoosin uusiutumista. Psykoosilääkkeitä käytetään usein pitkään, jopa vuosia tai vuosikymmeniä. Niinpä pitkäaikaissiedettävyyden erityisen tärkeää. Koska tavan-

omaiset psykoosilääkkeet eivät tehoa kaikille ja niiden käyttöön liittyy runsaasti neurologisia haittavaikutuksia, on kehitetty uusia lääkkeitä, jotka vaikuttavat laajemmin psykoosioireisiin ja ovat paremmin siedettyjä. Viime vuosina on kuitenkin havaittu, että psykoosilääkkeet voivat vaikuttaa aineenvaihduntaan sekä sydämeen ja verenkiertoon. Painon pitkäaikainen lisääntyminen on merkittävin aikuistyyppin diabeteksen riskitekijä, ja lihavuuteen liittyvään metaboliseen oireyhtymään kuuluu myös muita sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä. Psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien metabolia- ja painomuutosten tunnistaminen on tärkeää ja auttaa parantamaan niiden hyöty-haittasuhdetta. Psykoosilääkkeen valinta, monilääkityksen välttäminen, ravitsemusneuvonta, säännöllinen painon seuranta ja tarvittaessa laihdutusohjelmaan osallistuminen voivat vähentää näitä haittoja, ja tuoreiden suositusten mukainen säännöllinen seuranta voi parantaa tämän potilasryhmän ennustetta (2).

### Sokeriaineenvaihdunnan häiriöt

Psykoosilääkkeiden käyttöön on kuvattu liittyneen diabeteksen hoitotasapainon heikkenemistä sekä myös uusien diabetestapausten ilmaantumista, erityisesti, jos potilas on ollut hoitoa aloitettaessa ylipainoinen tai paino on noussut merkittävästi hoidon alkuvaiheessa. Diabeteksen ilmaantumista on kuvattu sekä tavanomaisten psykoosilääkkeiden että toisen polven lääkkeiden käyttöön liittyen. Diabeteksen tai heikentyneen sokerinsiedon yleisyys skitsofreniapotilailla on vaikeasti arvioitavissa, mutta n. 3–37 %:n välisiä lukuja on esitetty. Monet tutkimusryhmät ovat kuitenkin olleet selvästi valikoituneita tai perustuneet yksittäisiin potilaspauksiin tai pieniin avoimiin potilassarjoihin, mutta niiden perusteella diabetesriskin on arvioitu olevan noin kaksi-neljä kertaa suuremman kuin yleisväestössä. Äskettäin ilmestyneen laajan tutkimuksen mukaan diabeteksen kehittyminen oli yleisempää toisen polven psykoosilääkkeitä saaneilla potilailla. Selvimpänä tämä muutos oli nähtävissä alle 40-vuotiailla potilailla (3).

### Psykoosilääkkeitä käyttävän potilaan oireiden seuranta

	Lääkehoidon aloitus	4 viikkoa aloituksesta	8 viikkoa aloituksesta	12 viikkoa aloituksesta	Neljännes- vuosittain	Vuosittain	5 vuoden välein
Sukutausta (diabetes, rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, äkkikuolema)	x					x	
Paino (painoindeksi)	x	x	x	x	x		
Vyötärön ympärysmittaus	x					x	
Verenpaine	x			x		x	
Paastoplasman glukoosi	x			x		x	
Lipidit (kokonaiskolesteroli, HDL- ja LDL-kolesteroli, triglyseridit)	x			x			x

### Rasva-aineenvaihdunnan muutokset

Psykoosilääkehoitoon liittyvien lipidimuutosten tarkka syy on sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden tapaan epäselvä, mutta lipidimuutokset voivat liittyä näiden lääkkeiden käyttöön liittyvään painon nousuun. Keskivartalolle kertyvä rasva lisää vapaiden rasvahappojen tarjontaa maksaan, kiihdyttää maksan triglyseridisynteesiä ja VLDL-lipoproteiinien eritystä. Lisäksi vapaiden rasvahappojen pitoisuuden suureneminen voi kilpailla glukoosin käytön kanssa erityisesti lihaskudoksissa ja johtaa heikentyneeseen sokerinsietoon ja tyypin 2 diabetekseen. Tavanomaisista psykoosilääkkeistä fentiatsiinien (mm. klooripromatsiini) todettiin pian niiden markkinoille tulon jälkeen suurentavan seerumin kolesteroli- ja erityisesti triglyseridiarvoja. Butyrofenoneilla, kuten haloperidolilla vastaavat vaikutukset ovat jonkin verran vähäisempiä. Toisen polven psykoosilääkkeistä klotsapiinihoidon aikana on todettu seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoavan, ja olantsapiinin aiheuttamalla kolesteroliarvojen nousulla on todettu olleen yhteys painon nousuun (4, 5).

### Painonnousu, metaboliset muutokset ja hoitojärjestelyt

Skitofreniapotilaan hoitoon kuuluu alkuvaiheessa ja sen jälkeen säännöllisin (n. 6–12 kuukauden) välein toistettu somaattinen tutkimus, jonka tavoitteena on skitsofreniapotilaalla esiintyvien muiden somaattisten sairauksien ja mahdollisten hoitoon liittyvien haittojen toteaminen (taulukko), (6) Taulukossa esitettyjen laboratoriotutkimusten toistoväli on ohjeellinen ja kliinisin perustein toistotarve voi olla tiheämpikin. Painon tai painoindeksin seuranta kuukausittain tai jokaisen vastaanottokontaktin yhteydessä suositetaan myös, samoin EKG-seuranta (rekisteröinti ennen lääkehoidon aloitusta ja annostuksen vakiinnuttua) erityisesti suuria psykoosilääkeannoksia käyttäville potilaille. Ulkomaisten tutkimusten mukaan joka toisella skitsofreniapotilaalla on päihdeongelma, joskin suomalaisissa aineistoissa päihdeongelmaisten osuudet ovat olleet pienempiä. Päihdeongelmien toteamiseksi on syytä haastatella potilaan lisäksi myös läheisiä ja käyttää laboratoriomäärityksiä somaattisen tutkimuksen lisänä.

Psykoosilääkevalinta, monilääkityksen välttäminen, ravitsemusneuvonta, säännöllinen pai-

nonseuranta ja tarvittaessa laihdutusohjelmaan osallistuminen voivat vähentää painonnousun ja aineenvaihduntamuutosten aiheuttamia haittoja. Ravitsemusneuvonnalla pyritään vähentämään ruokavalion sisältämän epäedullisen rasvan määrää ja liikunnalla kalorien kulutusta, joskin viimeksimainitulla saavutetut tulokset ovat olleet vaatimattomia. Painonseuranta on erityisen tarpeellista hoidon ensi viikkojen ja kuukausien aikana. Koska painonnousulla ja metabolisilla muutoksilla voi ainakin osassa tapauksia olla yhteys käytettyyn psykoosilääkeannokseen, on pienimmän tehokkaan annoksen käyttö psykoosin hoidossa myös tältä kannalta perusteltua (1). Myös psykoosilääkkeen vaihdosta voi olla hyötyä, koska diabetes voi hävitä psykoosilääkkeen vaihdoksen yhteydessä. Vaihtosuositusten antaminen edellyttää kuitenkin vielä lisää eri lääkeaineiden välisiä vertailuja.

Painon hallintaan tähtäävän lääkehoidon merkitys on nykytiedon mukaan vähäinen, koska useat painonpudotuksessa käytettävät lääkkeet vaikuttavat dopamiini- ja serotoniinireseptoreihin, joihin myös psykoosilääkkeiden vaikutus kohdistuu. Tämän vuoksi esimerkiksi kaksikanavaseksi, sekä noradrenaliinin että



serotoniinin takaisinottoon estävästi vaikuttavaksi, masennuslääkkeeksi alun perin kehitetyn sibutramiinin käyttöä psykoosipotilaille on pidetty vasta-aiheisena sen monoamiinien takaisinoton estoon liittyvien haittavaikutusten, kuten psykoosin pahenemisen ja serotoniinioireyhtymän vuoksi. Dopamiinireseptoripauksen aiheuttaman prolaktiinin erityksen lisääntyminen voi lisätä androgeenituotantoa ja estrogeeni/androgeenisuhteen muutos voi lisätä ruokahalua ja lisätä rasvan kertymistä. Tähän vastakkaisesti vaikuttavan dopamiinagonistin amantadiinin on todettu pysäyttäneen mm. olantsapiinin käyttöön liittyneen painonnousun sekä vähentää potilaiden painoa pidemmässä seurannassa. Amantadiinin käyttöön voi liittyä kuitenkin psykoosioireiden pahentumisen vaara. Rasvojen imeytymiseen vaikuttava orlistaatti on osoittautunut tehokkaaksi painoa pudottavaksi lääkkeeksi, mutta siitä ei ole käytettävissä riittävää näyttöä psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvässä painon nousussa. Psykoosipotilaiden rasva-aineen-



vaihdunnan häiriöiden hoito ruokavalion lisäksi esimerkiksi statineilla on mahdollista, mutta varsinaisten hoitosuositusten anto edellyttää vielä lisätutkimuksia. Rasva-aineenvaihdunnan häiriön aiheuttamia haittoja voi pyrkiä myös vähentämään pieniannoksella asetyylilisäylylihapollääkityksellä.

### Metabolisten häiriöiden merkitys

Potilaat suhtautuvat erityisen kielteisesti psykoosilääkehoitoon, jos siitä huolimatta ilmenee merkittäviä positiivisia harhaoireita tai lääkehoito aiheuttaa väsymystä, joten erityisesti skitsofrenian ja muiden vaikeimpien psykoosien hoidossa tarvitaan tehokkaampia ja aiempaa paremmin siedettyjä lääkkeitä. Edellä kuvatut, painonnousuna ja metabolisina oireina ilmenevät haitat eivät poista psykoosilääkehoidon myönteisiä vaikutuksia. Psykoosioireiden tehokkaamman lievittämisen lisäksi toisen polven psykoosilääkkeiden etuja ovat vähäisempien neurologisten haittojen lisäksi myönteinen vaikutus potilaan kognitioon, masennusoireisiin ja itsemurhakuolleisuuteen. Lääkkeen valinnan tulee edelleen perustua potilaan kokonaistilanteen arviointiin eikä vain yksittäisiin haittavaikutuksiin, mutta uutta tietoa tarvitaan edellä mainittujen etujen ja haittojen merkityksestä pitkäaikaishoidossa.

Lääkityksen aiheuttamien haittojen vähentämisestä tulee huolehtia muun muassa säännöllistä psykoosilääkehoitoa käyttävien potilaiden paino- ja metaboliavaikutusten asianmukaisella seurannalla osana potilaan kliinisen tilan kokonaisseurantaa. Samalla voidaan pyrkiä vaikuttamaan muihin terveysriskitekijöihin (tupakointi, verenpainetauti, sokeritauti) osana hoitojärjestelyi-

tä. Jotta saavutettua hoitotulosta ja mahdollisia haittavaikutuksia voidaan seurata, tarvitaan myös riittävästi tietoa sairauskertomuksiin siitä, miten hoito on toteutettu ja millaisia hoitoa koskevia päätöksiä sen aikana on tehty.

### Kirjallisuus

1. Salokangas KR, Arvonen T, Honkonen T ym. Skitsofrenia. Käypä hoito-suositus. Duodecim 2001;117:2640-57.
2. Koponen H, Saari K, Lindeman S ym. Psykoosilääkehoitoon liittyvien metabolisten muutosten seuranta. Suom Lääkäril 2005;60:1795-1799.
3. Hägg S, Joelson L, Mjörndal T ym. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. J Clin Psychiatry 1998;59:294-9.
4. Henderson DC, Cagliero E, Gray C ym. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000;157:975-81.
5. Saari K, Koponen H, Laitinen J ym. Hyperlipidemia in persons using anti-psychotic medication: A general population based birth cohort survey. J Clin Psychiatry 2004;65:547-550.
6. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 2004;27:2:596-601.



Eeva Leinonen  
Ylitarkastaja  
Valvontaosasto  
Lääkelaitos

Anne Tammiruusu  
Ylitarkastaja  
Valvontaosasto  
Lääkelaitos

## Kudoslaitoksia valvotaan

*Vuosi 2007 oli Suomessa toimiville kudoslaitoksille ja kudosvalvonnasta vastaavalle Lääkelaitokselle kiireistä aikaa, kun kolme kudoslaitosten toimintaa säätelevää Euroopan yhteisön direktiiviä pantiin nopealla aikataululla kansallisesti täytäntöön. Uudet säännökset edellyttivät kudoslaitoksilta toimilupaa. Toiminnan luvanvaraisuudella, vastuuhenkilöiden nimeämisellä, koulutetulla ja perehdytetyllä henkilöstöllä, asianmukaisilla tiloilla, laitteilla ja materiaaleilla sekä toiminnan kattavalla dokumentoinnilla halutaan varmistaa ihmiselle käytettäväksi tarkoitettujen ihmiskudosten ja -solujen laatu ja turvallisuus.*

Ihmisen elimien ja kudoksien lääketieteellisestä käytöstä annetun kudoslain (101/2001) muutos tuli voimaan 1.6.2007. Lainmuutoksella pantiin kansallisesti täytäntöön Euroopan parlamentin ja neuvoston kudostarkastusdirektiivi 2004/23/EY. Kudoslain muutoksen myötä kaikkien Suomessa toimivien kudoslaitosten tuli hakea lupaa toimintaansa Lääkelaitokselta 1.9.2007 mennessä. Lupahakemuksen jättäneet kudoslaitokset voivat jatkaa toimintaansa kunnes toimilupa-asia on ratkaistu.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus ihmisen kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä (1302/2007) ja Lääkelaitoksen määräys kudoslaitosten toimintaa koskevista teknisistä vaatimuksista (3/2007) tulivat voimaan 28.12.2007. Asetuksella ja määräyksellä pantiin kansallisesti täytäntöön komission direktiivit 2006/17/EY ja 2006/86/EY.

Kudoslaitosten valvonta oli Lääkelaitokselle uusi tehtävä, jo-

hon kuuluvat mm. valvonta- ja lupamenettelyiden perustaminen sekä kudoslaitosten ohjaus ja neuvonta. Koska säännökset keskittyvät ihmiskudosten ja -solujen laatuun ja turvallisuuteen, kokemusta lääkkeiden ja verivalmisteiden laatu- ja turvallisuusvalvonnasta sekä lääkinnällisten laitteiden valvonnasta voitiin hyödyntää uudessa tehtävässä.

Kudoslain muutoksen tultua voimaan Lääkelaitos järjesti kudoslaitostoimijoille tilaisuuden, jossa käsiteltiin uutta kudosturvallisuuslainsäädäntöä ja sen vaatimuksia. Siihen osallistui 43 edustajaa eri kudoslaitoksista ympäri Suomen. Tilaisuudessa todettiin, että erityistä haastetta aiheuttanee laatu- ja turvallisuusvaatimusten soveltaminen hyvin erityyppisiin kudoksiin ja soluihin. Lisäksi kannettiin huolta siitä, tavoittaako tieto sovellettavista vaatimuksista kaikki toimijat. Lääkelaitoksen tiedottamisen lisäksi keskusteluissa korostettiin myös toimijoiden omaa vastuuta

alan lainsäädännön seuraamisesta.

Lääkelaitoksen verkkosivuille laadittiin kudoslaitosten valvontaan liittyvät sivut, joilla tiedotetaan kudoslaitoksia koskevista ajankohtaisista asioista. Toimiluvan hakijoiden avuksi ja lupaprosessin tehostamiseksi verkkosivuille laadittiin hakemuslomake toimiluvan hakemista varten. Lomakkeessa on huomioitu 20.7.2007 voimaantulleen asetuksen (773/2007) vaatimukset kudoslaitoksen toimilupahakemukseen liitettävistä selvityksistä. Lisäksi sivuilla on linkit voimassa oleviin kudoslaitostoimintaa koskeviin säädöksiin. Kudoslaitosten valvonta-asioista vastaavat tarkastajat vastasivat kesän ja syksyn 2007 aikana lukuisiin yhteydenottoihin, jotka koskivat kudoslaitosten toimilupia ja hakemusprosessia.

Vuodenvaihteessa 2007–2008, kun kaikki kolme direktiiviä oli saatettu kansallisesti voimaan, Lääkelaitos toimitti kaikille lu-

vanhakijoille tietopaketin kansallisia säännöksistä. Lisäksi toimijoita muistutettiin kansallisista tarkennuksista koskien kudosten ja solujen maahan tuonnin poikkeustilanteita sekä kudosturvatoimintaan liittyvää ilmoitusmenettelyä.

### Hakemukset

Lääkelaitokseen toimitettiin määräaikaan mennessä yli 60 toimilupahakemusta, jotka koskivat noin 70 toimipistettä. Hakemuksia saatiin eniten sukusoluja käsittelevistä hedelmöityshoitoyksiköistä, luupankeista sekä kantasoluhoidoista (veren ja luuytimen kantasolut) vastaavista yksiköistä. Näiden lisäksi toimilupia haettiin silmän sarveis- ja kovakalvojen, amnionkalvojen, sydänläppien sekä ihon käsittelyä ja varastointia varten (kuva 1).

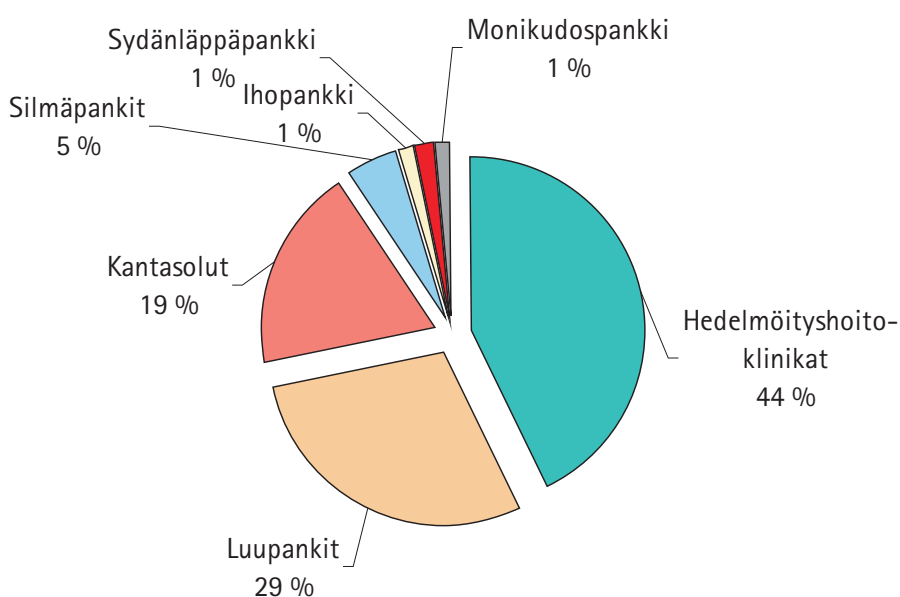
### Ennakkotarkastukset

Osana toimilupahakemusten käsittelyä Lääkelaitos tarkastaa kaikki kudoslaitostoimilupaa hakenneet toimijat ja toimipisteet. Kesäkuuhun 2008 mennessä kudoslaitosten valvonnasta vastaa-

vat tarkastajat ovat tarkastaneet yhteensä 58 toimipistettä eli 80 % hakijoista. Ennakkotarkastusten tarkoituksena on ollut selvittää luvanhakijan käytännön valmiuksia kudoslaitostoimintaan. Näihin tarkastuksiin on haluttu mukaan erityisesti kudoslaitostoiminnan käytäntöihin osallistuvaa henkilöstöä. Tarkastuskäynnit ovat olleet valvonnan ohella tyypillisesti myös kohdennettuja ohjaus- ja neuvontatilaisuuksia.

Tarkastukset aloitetaan aloituskeskustelulla, jossa tarkastajat kertovat kudosturvonnasta sekä toimintaa säätelevistä säännöksistä ja toimijat kuvaavat yleisellä tasolla omaa toimintaansa. Tämän jälkeen käydään läpi kriittisten laatu- ja turvallisuusvaatimusten toteutuminen.

Tarkastus päätetään loppukeskusteluun, jossa tarkastajien tekemät havainnot ja mahdolliset puutteet käydään toimijan kanssa yhdessä läpi ja kerrotaan toimilupakäsittelyn seuraavista vaiheista. Tarkastuksesta laaditaan pöytäkirja, johon kirjataan tarkastuksessa tehdyt havainnot ja mahdolliset puutteet. Toimija saa pöytäkirjasta kopion tarkastuksen jälkeen. Samassa yhteydessä



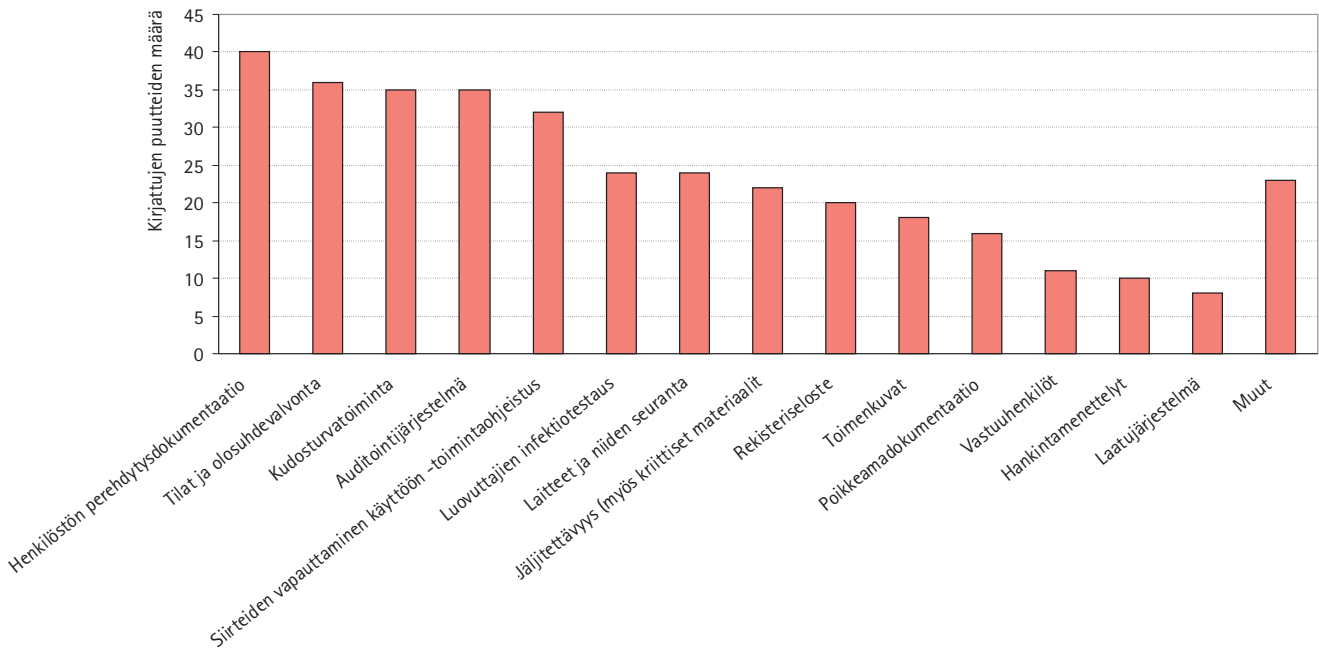
Kuva 1. Hakemusten jakaantuminen käsiteltävien kudosten ja solujen mukaan.

Arvioitaessa kudoslaitostoiminnan vaatimustenmukaisuutta tarkastuksessa kiinnitetään huomiota erityisesti seuraaviin asioihin

- Vastuuhenkilöt ja heidän pätevyytensä
- Henkilöstön toimenkuvat, perehdytys, pätevyys ja täydennyskoulutus
- Laatujärjestelmä
- Toiminnan ja laatujärjestelmän auditoinnit
- Poikkeamien käsittely- ja arviointimenettelyt
- Kudosturvatoiminta; kudosten ja solujen laatuun ja turvallisuuteen liittyvien vakavien hättävien vaikutusten ja vakavien vaaratilanteiden käsittely- ja ilmoitusmenettelyt
- Kudosten ja solujen hankintamenettelyt; luovuttajien rekrytointi, suostumus, arviointi ja infektio-testaus
- Kudosten ja solujen käsittely, säilöminen ja säilytys
- Kudosten ja solujen käyttöön vapauttaminen sekä jakelu
- Tilat, erityisesti kudosten ja solujen käsittely- ja varastointitilat sekä niiden olosuhdevalvonta
- Kriittiset laitteet ja niiden toimivuuden varmistaminen
- Kriittiset materiaalit ja niiden eräkohtainen seuranta
- Tietojen jäljitettävyyys

Lääkelaitos pyytää selvityksen puutteiden korjaustoimenpiteistä sekä niiden aikatauluista. Toimilupapäätös valmistellaan Lääkelaitoksessa toimitettujen hakemusasiakirjojen, ennakkotarkastuksen sekä mahdollisten lisäselvitysten perusteella.

Puutteita 58 toimipisteen tarkastuksissa kirjattiin yhteensä 357, joista 23 (6,4 %) arvioitiin kriittisiksi tai vakaviksi. Kriittiset puutteet liittyivät epätarkkuuk-



Kuva 2. Kudoslaitosten ennakkotarkatuksissa havaittujen puutteiden jakaantuminen.

siin kudosten tai solujen luovuttajien pakollisissa infektio-testauksissa. Vakaviksi puutteiksi luokiteltiin tyypillisesti kudoslaitoksen tilat, jotka eivät kaikilta osin täyttäneet siirteen käsittelytilalle asetettuja vaatimuksia.

Pääosa puutteista koski laatujärjestelmää ja toiminnan riittämättömyyttä dokumentointia. Havaittujen puutteiden jakaantuminen on esitetty kuvassa 2.

### Toimiluvat

Lääkelaitos on myöntänyt toistaiseksi 21 kudoslaitostoimilupaa sekä yhden tuonnin poikkeusluvan. Keväällä tarkastetut yksiköt ovat toimittaneet tarvittavia lisäselvityksiä ahkerasti ja uusia toimilupia valmistellaan. Lääkelaitos julkaisee luettelon toimiluvan saaneista kudoslaitoksista verkkosivuillaan. Toimiluvan saaneet kudoslaitokset tarkastetaan säännösten mukaisesti kahden vuoden välein.

Sukusoluja käsittelevät kudoslaitokset tarvitsevat hedelmöityshoidon antamiseen myös hedelmöityshoidoista annetun lain nojalla myönnetyn Terveystieteiden tutkimuskeskuksen luvan. TEOn ja Lääkelaitoksen lupame-

nettelyt ovat edenneet osittain samanaikaisesti, ja yhteistyö viranomaisten välillä on ollut aktiivista.

### Kudosturvatoiminta

Kudoslaitoksen tulee arvioida kudosten ja solujen laatuun ja turvallisuuteen mahdollisesti vaikuttavat vaaratilanteet ja haittavaikutukset sekä suunnitella ja toteuttaa korjaavat toimenpiteet. Vakaviksi arvioidut vaaratilanteet ja haittavaikutukset tulee ilmoittaa Lääkelaitokselle. Vuonna 2007 ilmoitettiin 10 vakavaa vaaratilannetta, jotka koskivat havaittuja puutteita kudosten ja solujen säilytys- ja jakelumenetelyissä sekä mikrobikontaminaatioita siirteissä.

### Lähitulevaisuuden hankkeet

Tulevaisuudessa haastetta niin kudoslaitoksille kuin toimintaa valvovalle viranomaisellekin tuokehitteillä oleva eurooppalainen koodausjärjestelmä. Sen tavoitteena on saada kullekin luovutetulle tuotteelle yksilöllinen eurooppalainen koodi, jonka avulla luovuttaja ja siirre voidaan tunnistaa ja jäljittää kattavasti.

Komissio on käynnistänyt projekteja, joilla on tuotettu ja tuotetaan apuvälineitä kudoslaitosten laatujärjestelmien perustamiseen ja kehittämiseen sekä valvonnan yhdenmukaistamiseen.

Kudoslaitostoimintaa on ollut Suomessa ennen ja jälkeen direktiivien täytäntöönpanon. Uusien ja yhteisten vaatimusten toivotaan edelleen selkeyttävän ja yhtenäistävän kudoslaitostoiminnan käytäntöjä ja lisäävän luottamusta niin kotimaassa kuin ulkomaillaakin luovutettujen kudosten ja solujen laatuun ja turvallisuuteen.

Kudoslaitosten valvonnasta lisää verkossa

<http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/kudoslaitos>



## Lääkeväärennöksissä vääriä vaikuttavia aineita

Väärennettyjen lääkkeiden määrä kasvaa voimakkaasti maailmalla, vaikka sekä kansainväliset organisaatiot (1, 2) että kansalliset viranomaiset (3, 4) toimivat aktiivisesti lääkeväärennöskaupan ehkäisemiseksi. Tullin EU:n rajoilla tekemät lääkeväärennösten takavarikot ovat lisääntyneet 51 % vuodesta 2006 (5). Suomen Tullin takavarikoimien lääkkeiden ja erilaisten väärennettyjen lääkkeiden määrät ovat myös lisääntyneet vuosi vuodelta (6). Lääkeväärennöksiä ei ole kuitenkaan tavattu Suomen laillisessa lääkemarkkinajärjestelmässä.

Suomalaiset tilaavat usein internetin kautta mm. potenssilääkkeitä ja dopingaineita, vaikka tämä on laitonta. Tullipostissa tai matkustajilta Suomen rajoilla takavarikoidut epäilyttävät näytteet tutkitaan Tullilaboratoriossa. Mahdollista rikostutkimusta varten riittää vaikuttavan aineen tunnistaminen, joten Tullilaboratorio keskittyy kvalitatiivisiin analyyseihin. Väärennetyt lääkkeet voivat sisältää myös muita vaikuttavia aineita kuin mitä pakauksessa ilmoitetaan, joten nii-

Näyte	Hankintamaa	Oletettu sisältö	Sisältö
Kamagra 100 tabletit, 7-08 <sup>1</sup>	Thaimaa (matkustaja)	Sildenafilfiili 100 mg	Klorokiini <sup>2</sup> 0,8 mg
Kamagra 100 tabletit, 8-08 <sup>1</sup>	Thaimaa (matkustaja)	Sildenafilfiili 100 mg	Klorokiini <sup>2</sup> 2,4 mg
Kamagra tabletit, 9-08 <sup>1</sup> , tabletti 1	Thaimaa (matkustaja)	Sildenafilfiili 100 mg	Sildenafilfiili 15,3 mg Klorokiini <sup>2</sup> 1,1 mg
Kamagra tabletit, 9-08 <sup>1</sup> , tabletti 2	Thaimaa (matkustaja)	Sildenafilfiili 100 mg	Sildenafilfiili 10,8 mg Klorokiini Sulfametoksatsoli
Cialis "new tadalafil" tabletit	Kiina (internet)	Tadalafilfiili 50 mg	Sildenafilfiili 129 mg
Tamoxifen 10 tabletit	Slovakia (internet)	Tamoksifeeni 10 mg	Sildenafilfiili 2,3 mg

<sup>1</sup> laboratorion tutkimusnumero

<sup>2</sup> difosfaatti

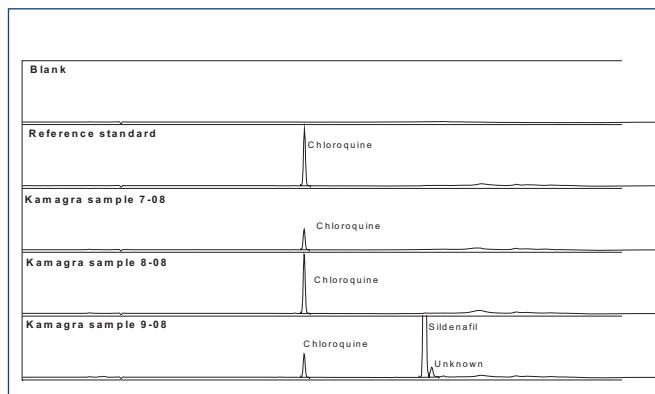
hin liittyy myös lääkevalvonnan viranomaisia kiinnostavia turvallisuusriskejä. Lääkelaitoksen laboratoriossa on tehty tullin takavarikoimista näytteistä jatkotutkimuksia ja kvantitatiivisia analyysejä. Tässä artikkelissa esitellään viisi esimerkkitapausta väärennetyistä lääkkeistä, jotka sisälsivät vääriä aineita (taulukko).

### Kamagra-tabletit sisälsivät klorokiinia

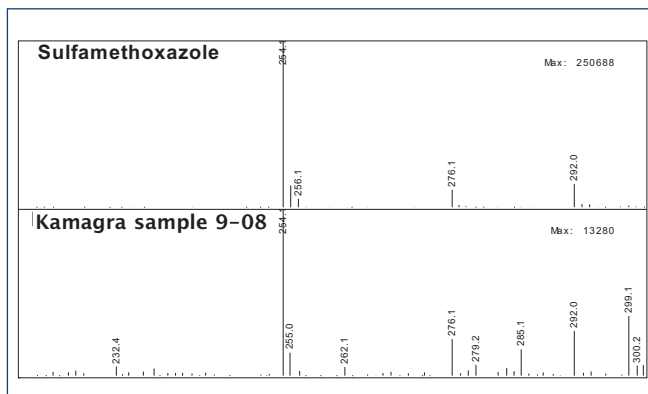
Monet aikaisemmin tutkitut Kamagra-näytteet ovat sisältäneet oikeaa vaikuttavaa ainetta eli sildenafiliä. Kuvan 1 Kamagra-tablettien havaittiin kuitenkin sisältävän vain malarialääke klorokiinia. Lääkelaitos on varoitta-



Kuva 1. Kamagra-tabletit.



Kuva 2. Klorokiini-standardin ja Kamagra-näytteiden kromatogrammit.



Kuva 3. Sulfametoksatsolista ja Kamagra-näytteestä saadut massaspektit.

nut Kamagra-tableteista verkkosivullaan (7).

Klorokiinin määrä oli hyvin pieni kaikissa tutkituissa Kamagra-tableteissa. Näytteissä 7-08 ja 8-08 ei ollut lainkaan sildenafiliä, kun taas näyte 9-08 sisälsi sitä pienen määrän.

Yhden tutkitun tabletin kromatogrammissa oli lisäksi ylimääräinen piikki (kuva 2). Tabletti analysoitiin uudelleen neste-kromatografialaitteella, joka oli yhdistetty diodirividetktoriin ja

massaspektrometriin. Vertaamalla näytteen sisältämän tunnetun aineen ja referenssistandardin retentioaikaa sekä UV- ja massaspektrejä aine tunnistettiin sulfametoksatsoliksi (kuva 3).

### Cialis Kiinasta myös suomenkielisellä tekstillä

Erektiohäiriölääkkeistä on maailmalla tarjolla paljon väärennöksiä. Tullin ja Lääkelaitoksen laboratorioissa analysoitu Cialis oli väärennös, joka sisälsi verrattain suuren määrän sildenafiliä tadalafilein sijasta (kuvat 4 ja 5). Vaikka tabletit muistuttivat alkuperäistä Cialista, pakkaus ei ollut alkuperäisen jäljitelmä (kuva 6a ja 6b). Teksti oli englanninkielinen, mutta vaikuttavan aineen nimi oli yllättäen myös suomeksi (tadalafiili)! Valmiste oli luultavasti suunnattu Suomen markkinoille.

### Tamoksifeenitabletit sisälsivät vain sildenafiliä

Tässä esimerkissä Tamoksifen 10-nimiset tabletit (kuva 7) eivät sisältäneet lainkaan antiestrogeni tamoksifeeniä, jota käytetään rintasyövän hoitoon, vaan vähäisen määrän (2,3 mg) sildenafiliä (kuva 8).

### Päätelmiä

Lääke, joka sisältää väärää vaikuttavaa aineita, voi olla terveydelle haitallinen, koska

- sillä ei ole aiottua farmakologista lääkevaikutusta
- sen sisältämillä väärillä aineilla voi olla vaikutuksia, joiden yhteyttä lääkkeeseen voi olla vaikea ymmärtää

Ei ole helppoa löytää selitystä sille, miksi väärentäjät ylipääntänsä valmistavat ja markkinoivat lääkkeitä, jotka sisältävät vääriä lääkeaineita, ja lisäksi selvästi terapeuttisia annoksia pienempinä määrinä. Esimerkiksi Kamagra-tabletit sisälsivät 1-2 mg klorokiinia (klorokiinia on yleensä 250 mg/tabletti) ja Tamoksifen-tabletit sisälsivät vain 2 mg sildenafiliä (sildenafilia on yleensä 25-100 mg/tabletti).

Tässä esiteltyt yllättävät löydökset saattaisivat johtua

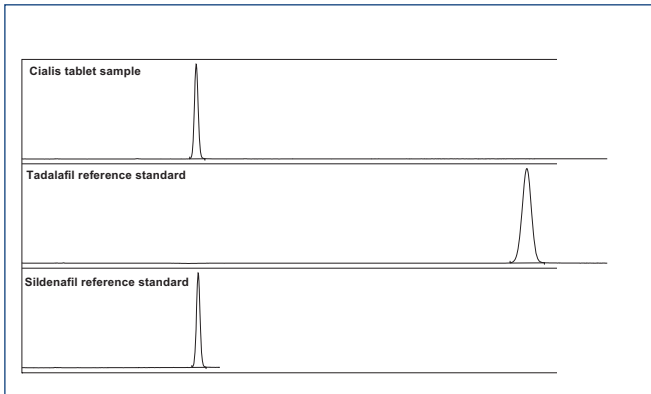
- saastuneista tuotantolinjoista
- joidenkin toisten lääkkeiden/lääkeväärennösten valmistuksesta peräisin olevien ylijäämien käytöstä väärennöksissä
- tahallisista tai tahattomista virheistä väärennösten valmistuksessa



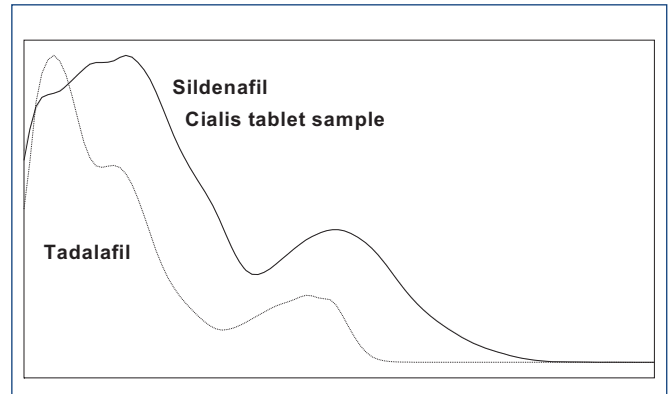
Kuva 6a.



Kuva 6b.



Kuva 4. Cialis "new tadalafil" -näytteen sekä tadalafilii- ja sildenafiliilistandardien kromatogrammit.

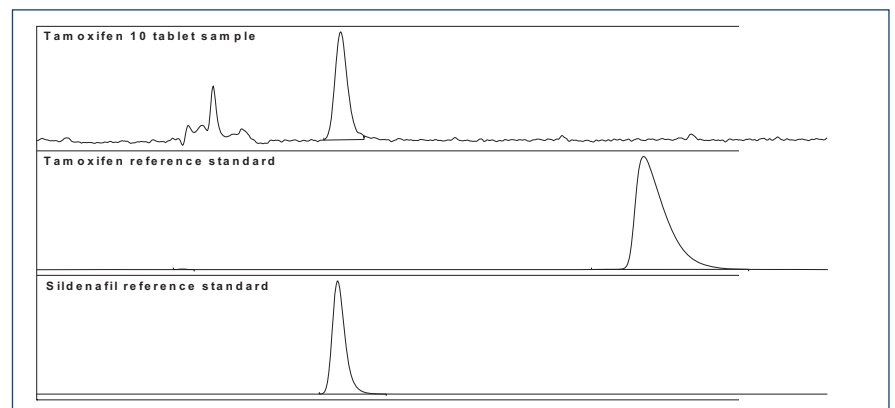


Kuva 5. Sildenafilii- ja tadalafilii-standardista sekä Cialis "new tadalafil" -näytteestä saadut UV-spektrit. Sildenafiliin ja Cialis "new tadalafil"-tablettien spektrit ovat identtiset ja siksi kuvassa päällekkäin.

Nämä esimerkit kuvaavat hyvin lääkeväärennöksiin ja laittomaan lääkekauppaan liittyviä vaaroja ja ongelmia. Laittoman lääkekaupan ja siihen liittyvien terveysriskien minimoimiseksi lääkeväärennöksiä ehkäisevää viranomaisyhteistyötä on syytä jatkaa ja tiivistää.

#### Viitteet

1. <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/index.html>
2. [http://ec.europa.eu/research/headlines/news/article\\_05\\_04\\_07\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/headlines/news/article_05_04_07_en.html)
3. <http://www.laakelaitos.fi/kayttajat/laakevaarennokset>
4. [http://www.tulli.fi/fi/03\\_Yksityishenkilot/01\\_Matkustajat/02\\_Laakkeet/index.jsp](http://www.tulli.fi/fi/03_Yksityishenkilot/01_Matkustajat/02_Laakkeet/index.jsp)
5. <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/08/757>
6. [http://www.tulli.fi/fi/08\\_Tullipiirit\\_ja\\_laboratorio/06\\_Tullilaboratorio/04\\_Toimintavuosi2007/06\\_Katsaus\\_rikostutkinnasta.jsp](http://www.tulli.fi/fi/08_Tullipiirit_ja_laboratorio/06_Tullilaboratorio/04_Toimintavuosi2007/06_Katsaus_rikostutkinnasta.jsp)
7. [http://www.laakelaitos.fi/ajankoh-taista/lehdistotiedotteet/3/laakelaitos\\_varoittaa\\_kamagra-tableteista](http://www.laakelaitos.fi/ajankoh-taista/lehdistotiedotteet/3/laakelaitos_varoittaa_kamagra-tableteista)



Kuva 8. Tamoxifen 10 -näytteen ja sekä tamoksifeeni- ja sildenafiliilistandardien kromatogrammit.

## Talidomidi

Thalidomide Pharmion 50 mg kapseli, Pharmion Ltd, Britannia

Rauhoittavana ja pahoinvointia vähentävänä lääkkeenä markkinoille 1950-luvulla tullut talidomidi poistettiin käytöstä pitkäksi aikaa teratogeenisuuden vuoksi. Uudisverisuonten muodostumista estävien ja immunomodulaaristen ominaisuuksiensa vuoksi se on palannut käyttöön mm. myelooman ja joidenkin vaikeiden autoimmuuni- ja ihosairauksien hoidossa. Huhtikuussa 2008 talidomidi sai EU:n keskitetyn myyntiluvan multippeli myelooman hoitoon.

Thalidomide Pharmion on tarkoitettu yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa ensilinjan hoidoksi potilaille, joilla on hoitamaton multippeli myelooma, jotka ovat iältään yli 65-vuotiaita tai joille ei voida antaa suuria annoksia kemoterapiaa. *Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata multippelin myelooman (MM) hoitoon perehtyneiden lääkäreiden valvonnassa. Valmistetta määrätään ja annetaan Thalidomide Pharmionin raskauden ehkäisyohjelman mukaisesti.*

Suosittelava annos on 200 mg/vrk korkeintaan kahtenatoista kuuden viikon syklinä. Lääke otetaan iltaisin sen väsyttävän vaikutuksen vuoksi.

Potilasta on seurattava tromboembolisten tapahtumien, perifeerisen neuropatian, ihoreaktioiden, bradykardian, synkopen ja uneliaisuuden havaitsemiseksi. Tromboosin estolääkitystä tulisi

antaa vähintään viiden ensimmäisen hoitokuukauden ajan niille potilaille, joilla on tromboosin muita riskitekijöitä.

Talidomidia ei saa koskaan antaa naisille, jotka ovat raskaana tai saattavat tulla raskaaksi. Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää, alkaen 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista ja jatkuen 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen, ellei potilas pidättäydy täysin sukupuoliyhdyntästä, mikä vahvistetaan kuukausittain. Raskaustestit on tehtävä lääkärin valvonnassa 4 viikon välein kaikille hedelmällisessä iässä oleville naisille. Talidomidin pitoisuus spermassa on samaa tasoa kuin plasmassa, joten myös miespotilaan täytyy ymmärtää teratogeeninen riski, jos hän on seksuaalisessa kanssakäymisessä raskaana olevan tai mahdolliseksi raskaaksi tulevan naisen kanssa.

### Farmakodynamiikka ja -kinetiikka

Talidomidilla on uudisverisuonten muodostusta estävää, immunomodulatorista ja anti-inflammatorista vaikutusta. Vaikutusmekanismeja ei täysin tunneta, mutta tärkeitä tekijöitä ovat ilmeisesti mm. TNF-alfan esto, sytokiinin tuotannon väheneminen, fibroblastikasvutekijän ja VEGF:n (*vascular endothelial*

*growth factor*) ilmenemisen estäminen, endoteelisolujen proliferaation estäminen, leukosyyttien migraatioon liittyvien solupinnan adheesiomolekyylien säätely, syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) induktion estäminen sekä T- ja NK-solujen aktivointi.

Oraalisen annon jälkeen talidomidin huippupitoisuus saavutetaan muutamassa tunnissa. Ruokailu hidastaa, mutta ei vähennä imeytymistä, joten lääkkeen voi ottaa ruoan kanssa. Talidomidin puoliintumisaika plasmassa on noin 7 tuntia. Metabolialia tapahtuu pääasiassa spontaanin hydrolyysin kautta, joten maksaentsyymien aktiivisuuden muutos tai maksan vajaatoiminta ei oletettavasti muuta metaboliaa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Steroidilääkitys saattaa nopeuttaa varfariinin metaboliaa, minkä vuoksi INR-arvoja tulee seurata tarkoin yhdistelmähoidon aikana.

Farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi tulisi olla varovainen käytettäessä samanlaisesti muita perifeeristä neuropatiaa aiheuttavia lääkkeitä (mm. vinkristiini, bortetsomibi) tai keskushermostoa lamaavia aineita (talidomidin sedatiivisuus).

### Teho

Tärkeimmässä kontrolloidussa tutkimuksessa (IFM-99-06) oli 447 multippeli myelomaa sairasa-



Haitta	Potilaiden osuus prosentteina (n)	
	M+P+T (n=124)	M+P (n=93)
<b>Syvä laskimotukos/keuhkoembolia (slt/ke)</b>		
<i>vähintään 1 slt/ke</i>	12,9 (16)	7,3 (14)
<i>slt/ke, joka johti hoidon lopettamiseen</i>	4,8 (6)	0,0 (0)
<i>slt/ke, joka johti hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen</i>	2,4 (3)	0,0 (0)
<i>kuolemaan johtanut slt/ke</i>	0,0 (0)	1,0 (2)
<b>Neuropatia</b>		
<i>vähintään 1 neuropatiahaitta</i>	55,6 (69)	4,1 (8)
<i>neuropatia, joka johti hoidon lopettamiseen</i>	17,7 (22)	0,0 (0)
<i>neuropatia, joka johti hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen</i>	30 (24)	0,0 (0)
<b>Sydämeen kohdistuva haitta</b>		
<i>vähintään 1 sydänhaitta</i>	12,1 (15)	5,7 (11)
<i>sydänhaitta, joka johti hoidon lopettamiseen</i>	17,7 (22)	0,0 (0)
<i>sydänhaitta, joka johti hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen</i>	3,2 (4)	0,0 (0)
<i>kuolemaan johtanut sydänhaitta</i>	0,8 (1)	2,1 (4)
<b>Ihohaitta</b>		
<i>vähintään yksi ihottuma/ihereaktio</i>	10,5 (13)	3,6 (7)
<i>ihohaitta, joka johti hoidon lopettamiseen</i>	4,8 (6)	0,5 (1)
<i>ihohaitta, joka johti hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen</i>	1,6 (2)	0,0 (0)

Tutkimuksessa IFM-99-06 ilmoitettuja haittoja.

tavaa, aiemmin hoitamaton 65–75-vuotiaasta potilasta, jotka satunnaistettiin kolmeen hoitoryhmään. Talidomidin lisääminen vertailuhoitoon (M+P: mefalaani 0,25 mg/kg + prednisoni 2 mg/kg/vrk viikon 1.–4. päivänä kuuden viikon jaksoissa) pidensi elin-aikaa 18 kuukautta (elinajan mediaani M+P -hoidolla 33,2±3,2 kk ja M+P+T -hoidolla 51,6±4,5 kk). Talidomidista saatava hyöty oli suurin huonoimman ennusteen potilailla. Elin-aika piteni yhdistelmähoidolla myös 15 kuukautta enemmän kuin suurian-noksisella sytostaatti- (mefalaani, vinkristiini, doksorubisiini) ja kantasoluhoidolla.

### Haittavaikutukset ja turvallisuus

Yhteensä 610 potilasta sai talidomidia kliinisissä tutkimuksissa. Yllämainitussa tärkeimmässä tutkimuksessa hoidon pituudeksi oli suunniteltu 12 jaksoa 18 kuukauden aikana. Noin puolet potilasta sai vähintään 9 jaksoa, talidomidihoidon keston mediaani oli 10,5 kuukautta ja annoksen mediaani 217 mg.

Kliinisesti tärkeimmät yhdistelmähoidon haitat olivat syvät laskimotukset ja keuhkoembolia,

perifeerinen neuropatia, joka voi olla pysyvä talidomidin haittavaikutus, vaikeat ihereaktiot, bradykardia ja pyörtyminen.

Syvän laskimotuksen ilmaantuvuus on ollut 10–12 %, kun talidomidia on annettu samanaikaisesti deksametasonin tai melfalaanin kanssa (< 5 % käytettäessä vain talidomidia). Eryt-

Talidomidin lisääminen multipeli myeloomassa mefalaani- ja prednisolonihoidon pidensi keskimääräistä eloonjäämisaikaa 18 kuukaudella. Taudin etenemiseen kuluva aika piteni 17:sta 27:ään kuukauteen. Talidomidin haittoja ovat tromboemboliset komplikaatiot, perifeerinen neuropatia ja teratogeenisuus. Fertiili-ikäisten naisten kohdalla on noudatettava erittäin tiukkaa raskauden ehkäisyyn tähtäävää ohjelmaa. Miespotilaan tulee muistaa kondomin käyttö, jos hän on sukupuoliyhteydessä fertiili-ikäisen naisen kanssa.

ropoiettiin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa riskiä edelleen; niin on todettu käyvän ainakin lenalidomidi/deksametasonihoidon kohdalla.

Vakavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 29,5 %:lla M+P -hoidetuista ja 38,7 %:lla M+P+T -hoidetuista.

### Kirjallisuus

Glasmacher A, Hahn C, Hoffman F ym. A systematic review of phase II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed of refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;132:584–93.

Hussein MA, Baz R, Srkalovic G. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:889–95.

Kastritis E, Dimopoulos MA. Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:681–99.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/thalidomidepharmion/thalidomidepharmion.htm>

## Lenalidomidi

Revlimid 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 25 mg kapseli, Celgene Europe Ltd, Britannia

Lenalidomidi kehitettiin pyrki-  
myksenä tuottaa talidomidin joh-  
dos, joka olisi vähintään yhtä tehokas, mutta vähemmän haittoja aiheuttava immunomodulaattori kuin talidomidi. Noin vuosi siten lenalidomid sai EU:n keskitetyn myyntiluvan multipplel myelooman hoitoon.

Revlimid on tarkoitettu yhdessä deksametasonin kanssa sellaisten multipplel myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. *Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata multipplelin myelooman (MM) hoitoon perehtyneiden lääkäreiden valvonnassa.*

Lenalidomidin suositeltava aloitusannos on 25 mg/vrk ker-  
ran vuorokaudessa 28 vrk:n mit-  
taisten toistuvien hoitokausien  
vuorokausina 1–21. Deksameta-  
sonin annos on 40 mg/vrk kun-  
kin 28 vrk:n hoitosyklin vuoro-  
kausina 1–4, 9–12 ja 17–20 nel-  
jän ensimmäisen jakson aikana ja  
sitten 40 mg/vrk syklin 1–4 päi-  
vänä. Antoa jatketaan tai muu-  
tetaan vasteen ja laboratoriolöy-  
dösten mukaan. Munuaisten va-  
jaatoiminnassa suositellaan an-  
noksen pienentämistä.

Lenalidomidin ja deksameta-  
sonin yhdistelmän käyttöön liit-  
tyy lisääntynyt syvien laskimotu-  
kosten vaara, jota samanaikainen  
erytropoeettisten aineiden anta-  
minen edelleen suurentaa. Trom-  
boosiprofylaksiaa tulisi suositella

erityisesti potilaille, joilla on vielä  
lisäksi muita veritulpan riskitekijöitä. Potilaita tulee tarkkailla paitsi laskimotromboemolian myös neutro- ja trombositopenian varalta.

Lenalidomia koskevat samat raskauden poissulkemiseen liittyvät ohjeet kuin talidomidia. Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisy-  
menetelmää, alkaen 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista ja jatku-  
en 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen, ellei potilas pidättäydy täysin sukupuoliyhdyntästä, mikä vahvistetaan kuukausittain. Raskaustestit on tehtävä lääkärin valvonnassa 4 viikon välein kaikille hedelmällisessä iässä oleville naisille. Lenalomidin pitoisuutta spermassa ei tiedetä, joten miespotilaan täytyy käyttää kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä viikon ajan hoidon päätymisen jälkeen, jos kumppanin on mahdollista tulla raskaaksi.

### Farmakodynamiikka ja -kinetiikka

Lenalidomidilla on talidomidin tavoin uudisverisuonten muodostusta estävää, immunomodulatorista ja antineoplastista vaikutusta. Se mm. estää hematopoeettisten kasvainsolujen proliferaatiota, tehostaa T- ja NK-solujen toimintaa ja estää monosyyttien sytokiini tuotantoa.

Oraalisen annon jälkeen lena-

lidomi imeytyy nopeasti ja huip-  
pupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnissa. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen. Lenalidomidin puoliintumisaika on 5 mg:n annoksella noin 3 tuntia ja 400 mg:n annoksella noin 9 tuntia. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa muuttumattomana virtsaan. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, joten lenalidomidin annosta pienennetään vajaatoiminnan asteen mukaan, ja munuaisten toiminnan seuranta suositetaan hoidon aikana.

Lenalomidin 10 mg/vrk lisäksi digoksiinin 0,5 mg kerta-annoksen plasma-altistusta 14 %, mikä takia suositetaan digoksiinipitoisuuden seuranta hoidon aikana. Myös steroidilääkityksen mahdollinen varfariinin metabolia nopeuttava vaikutus on hyvä muistaa yhdistelmähoidon aikana.

### Teho

Lenalomidin tehoa ja turvallisuutta on selvitetty yhdessä I/II vaiheen ja kahdessa III vaiheen tutkimuksessa yli 18-vuotiailla potilailla, joilla tauti eteni ja jotka olivat saaneet multipplel myeloomaan ainakin kaksi aikaisempaa hoitosykliä. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (MM-009 ja MM-010) verrattiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää

Haitta	lenalidomidi + deksametasoni	lume + deksametasoni
<b>Neutropenia</b>		
1.–4. asteen	43,1 (152)	6,6 (23)
3.–4. asteen	35,4 (125)	3,4 (12)
<b>Trombosytopenia</b>		
1.–4. asteen	22,7 (80)	10,6 (37)
3.–4. asteen	13,0 (46)	6,3 (22)
<b>Syvä laskimotukos</b>	7,1 (25)	3,1 (11)
keuhkoembolia	3,7 (13)	0,9 (3)
<b>Sydämeen kohdistuva haitta (vakava)</b>	7,6 (27)	3,4 (12)
<b>lhottuma</b>	21,5 (76)	10,0 (35)

Tutkimuksissa MM-009 ja MM-010 ilmoitettuja haittoja, potilaiden osuus prosentteina (n).

deksametasoni-lume-yhdistelmään. Näissä III vaiheen tutkimuksissa oli 704 potilasta, joista 45 % oli vähintään 65-vuotiaita, iän mediaani oli 63 vuotta.

Lenalidomidi–deksametasoni-hoidolla vaste saavutettiin 58–59 %:lla ja deksametasonilla 21–22 %:lla potilaista. Lenalidomidi pidensi merkittävästi aikaa taudin etenemiseen: yhdistelmähoidolla aika oli 48 viikkoa ja deksametasonihoidolla 20 viikkoa. Vuoden kuluttua hoidon alusta eloonjäämisluku oli 82 % yhdistelmällä hoidettujen ja 75 % deksametasonilla hoidettujen joukossa. Myös aikaisemmin talidomidilla hoidetut potilaat hyötyivät hoidosta muiden tavoin.

### Haittavaikutukset ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa lenalidomia sai 305 potilasta, joista 163 sai sitä yli 52 viikkoa. Hoidon keston mediaani oli 44 viikkoa.

Neutropenia ja trombosytopenia olivat yleisimmät syyt, joiden takia lenalidomidin annosta täytyi pienentää. Neuropatiaa ja pa-

restesiaa ilmoitettiin vain muutama tapaus (5–8 %), ja niitä ilmeni yhtä paljon yhdistelmähoidon kuin pelkän deksametasonin aikana. Syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian vaara lisääntyi annoksen ja muiden riskitekijöiden (erytropoietiini- tai kasvutekijähoito, aikaisempi laskimotukos).

### Kirjallisuus

Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S ym. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia* 2008 Jul 3 (Epub ahead of print).

Dimopoulos M, Spence A, Attal M ym. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.

Shah SR, Tran TM. Lenalidomide in myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. *Drugs* 2007;67:1869–81.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/revlimid/revlimid.htm>

Lenalidomidi multipplel myelomaan hoidossa pidensi keskimääräistä eloonjäämisaikaa 20 kuukaudesta 48 kuukauteen pelkkään deksametasonihoitoon verrattuna. Taudin etenemiseen kuluva aika piteni 17:sta 27:ään kuukauteen. Lenalidomidin ääreishermostoon kohdistuva toksisuus on selvästi vähäisempää kuin talidomidilla, samoin sedatiivisuus. Lenalidomidin käyttöä eniten rajoittavat haitat ovat neutropenia ja trombosytopenia sekä syvän laskimotukoksen riski, joka ilmeisesti on kuitenkin pienempi kuin talidomidilla.

Talidomidin sukulaisineena lenalidomidi voi olla teratogeeninen. Fertiili-ikäisten naisten kohdalla on noudatettava erittäin tiukkaa raskauden ehkäisyyn tähtäävää ohjelmaa. Miespotilaiden tulee muistaa kondomin käyttö, jos he ovat sukupuoliyhteydessä fertiili-ikäisten naisten kanssa.

## Analyysimenetelmien kehitys tarkentaa kasvirohdosvalmisteiden laatua

Euroopan yhteisön lääkedirektiivit ja -ohjeistot edellyttävät jatkuvaa tieteellisen kehityksen seuraamista ja tarvittavien muutosten toteuttamista, jotta lääkevalmisteiden voidaan katsoa olevan nykypäivän vaatimustasolla. Kasvirohdosvalmisteita (ja perinteisiä kasvirohdosvalmisteita) koskevien pitoisuusmääritysmenetelmien kehittyminen on johtanut myös uudensuunnauksiin haasteisiin. Näiden tunnistaminen ja niihin reagoiminen on välttämätöntä, jotta voidaan pitää ajan tasalla valmistetiedot ja välttää harhaanjohtavien tietojen antaminen.

### Kehitystyön hyötyjä

Analyysimenetelmien kehittyessä ovat myös kasviperäisten lääkevalmisteiden pitoisuusmääritysmenettelyt tarkentuneet. Ennen analyysimenetelmän vaihtamista tarvitaan perusteellinen arvio uuden menetelmän eduista. Uuden tai parannetun pitoisuusmääritysmenettelyn vertaaminen jo käytössä olevaan menetelmään on aina tarpeen. Toisinaan arvioinnissa voidaan päätyä siihen, ettei käytössä olevaa analyysimenetelmää kannatakaan vaihtaa. Kuitenkin, erityisesti kasviperäisten lääkevalmisteiden kohdalla pitoisuusmääritysmenetelmiä kehittämällä saavutetaan usein selviä etuja. Esimerkiksi lähtömateriaalina käytettävän kasvimateriaalin (kasviperäinen aine) laadun varmistaminen, kasvirohdostuotteen

tasalaatuisuuden selvittäminen ja kasvirohdosvalmisteiden säilyvyyden seuraaminen parantuvat, kun valitaan tarkoituksiinsa parhaiten sopivat analyysimenetelmät. On tärkeää huomata, että kyse on pi-

toisuusmääritysmenetelmän kehittämistä ja menetelmässä tapahtuvista muutoksista, ei välttämättä ollenkaan siitä, että valmisteen koostumus tai valmistusmenetelmä muuttuisi.

Mäkikuisma (Hyperici perforati herba)			
Menetelmäkuvaus	Määritettävät yhdisteet	Erityistä	Tulokset
fotometrinen (DAC 86-3, suppl. 91)	diantronit hyperisiininä	lipofiilisten yhdisteiden poisto dikloorimetaanilla ennen määrittystä	ei-spesifinen menetelmä, silti tulokset melko lähellä todellisia
fotometrinen (Ph. Eur.)	kokonaishyperisiinit hyperisiininä	ei lipofiilisten yhdisteiden poistoa ennen määrittystä	ei-spesifinen menetelmä + tuloksessa mukana myös lipofiiliset yhdisteet -> tulokset suurempia DAC-menetelmään verrattuna
HPLC	hyperisiini + pseudo-hyperisiini hyperisiininä	yksittäiset yhdisteet määritetään ja määrittelyn jälkeen lasketaan yhteen	spesifinen menetelmä, tulokset lähimpänä todellista tilannetta
Orapihlaja (Crataegi folium cum flore)			
fotometrinen (DAB)	flavonoidit	aluminiumkloridikäsittely ennen määrittystä	ei-spesifinen menetelmä, määrittelyssä mukana vain O-glykosidit
fotometrinen (Ph. Eur.)	flavonoidit	boorihappo/oksaalihappokäsittely ennen määrittystä	ei-spesifinen menetelmä, määrittelyssä mukana sekä O- että C-glykosidit -> tulokset suurempia DAB-menetelmään verrattuna
Orapihlajauute (Crataegi e foliis cum floribus siccum)			
fotometrinen (DAB)	flavonoidit		ei-spesifinen menetelmä, määrittelyssä mukana vain O-glykosidit
HPLC	flavonoidit		spesifinen menetelmä, määrittelyssä mukana vain C-glykosidit (viteksiini/isoviteksiini)



## Käytännössä

Kun pitoisuusmäärittäminen tarkentuu, määritettävien kasviperäisten yhdisteiden tai yhdisteryhmien määrittäminenkin tarkentuu. Käyttämällä ajan tasalla olevia analyysimenetelmiä, kasviperäisen lääkevalmisteen vaikuttavista aineista (kasviperäinen aine tai kasvirohdostuote) ja loppu-tuotteesta saadaan määritettyä juuri niiden yhdisteiden tai yhdisteryhmien – merkkiaineiden – pitoisuudet, jotka kulloinkin ovat kiinnostuksen kohteina. Ei määritetä enää vain epämääräistä joukkoa samankaltaisia rakenteita sisältäviä yhdisteitä, vaan tarkemmin tiettyä yhdistejoukkoa. Oheisessa taulukossa (lähde Gaedcke F ym.) on esimerkkejä pitoisuusmäärittämenetelmien kehityksestä.

Siirryttäessä käyttämään uutta tai parannettua pitoisuusmääri-



tysmenetelmää, on huomattava, että tulokset eivät välttämättä olekaan yhteneväiset. Menetelmiä vertailtaessa, spesifisten menetelmien käyttöönotto usein pienentää pitoisuustuloksia. Toisaalta voi käydä myös niin, että uuden spesifisen menetelmän tulokset eivät olekaan vertailukelpoisia entisten tulosten kanssa. Määritettävän merkkiaineen tai merkkiaineryhmän vaihdosta huolimatta uudella pitoisuusmäärittämenetelmällä saavutetaan todennäköisimmin selvää etua verrattuna entiseen.

## Menetelmäkehityksellä vaikutuksia koostumusmerkintöihin

Määritetäänpä kasvirohdoksesta, kasvirohdostuotteesta tai kasvirohdosvalmisteesta sitten esim. kokonaishyperisiinipitoisuutta, flavonoidipitoisuutta tai muuta pitoisuutta, saadaan erilaisia pitoisuusmäärittämenetelmiä käyttäen usein hieman erilaisia tuloksia. Siksi ei olekaan yhdentekevää, mitä menetelmää käytetään ja miten tulokset esitetään eri yhteyksissä.

On huomattava, että menneinä vuosina julkaisuissa esitettyjen kasvirohdosvalmisteiden vaikuttavien aineiden merkkiaineita koskevat pitoisuustiedot perustuvat pitkälti ei-spesifisiin pitoisuusmäärittämenetelmiin. Näin saatuja tuloksia on käytetty mm. erityyppisten kasvirohdosvalmisteiden annosten laskemiseen.

Kun kasviperäisten lääkevalmisteiden pitoisuusmäärittämenetelmiä kehitetään ilman, että valmistuksen koostumuksessa tai valmistusmenetelmässä tapahtuu muutoksia, on kehitystyön seurauksena syntyvien pitoisuustulosten muutokset otettava asianmukaisesti huomioon ja tiedotettava niistä viranomaistahon lisäksi myös valmisteen jakelijoita ja erityisesti valmisteen käyttäjiä. Esimerkiksi ilman asianmukaista ja riittävää tiedottamista tarkentuneen pitoisuusmäärittämenetelmän takia pienentynyt kokonaishyperisiinipitoisuus voi johtaa mäkikuismavalmisteen kohdalla siihen, että kyseisen kasvirohdosvalmisteen arvellaan muuttuneen heikkotehoisemmaksi.

### Kasvirohdosvalmisteen perusvaatimukset

- Sisällöltään sitä mitä luvataan
- Laadukkaiden raaka-aineiden käyttö
- Valmistusketjun kaikkien vaiheiden (lähtökasvi-materiaalista valmiin tuotteen kestoajan loppuun) jäljitettävyyden ja dokumentointi
- Tasalaatuisuuden osoittaminen asianmukaisin tutkimuksin
- Oikeat ja todellisuutta vastaavat myyntipäällysmarkinnat, pakkausseloste ja valmisteyhteenveto

### Kirjallisuus

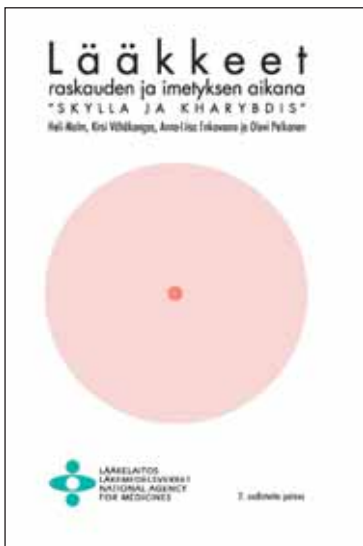
Gaedcke F, Stahl-Biskup E, Lang F ym. Problems with the introduction of new assay methods in pharmacopoeias and approaches to the solution of these problems. PHARMEUROPA Vol. 20, No. 1, January 2008, 51–58.

Helliwell K. Introduction of new assay methods – a problem symptomatic of broader issues requiring a more comprehensive resolution. PHARMEUROPA Vol. 20, No. 3, July 2008, 454–455.

Helliwell K. Herbal reference standards. PHARMEUROPA Vol. 18, No. 2, April 2006, 235–238.

### Haasteita perusvaatimusten toteuttamiselle

- Kasvimateriaali valmistusmateriaalina erityisen monimutkainen
- Kasvimateriaalin alkuperää ja käsittelyä (mukaan lukien myös mm. viljelyä, sadonkorjuuta, kasvukauden aikana ja sen jälkeen käytettäviä aineita ja menetelmiä, säilytystä) koskevien tietojen asianmukainen dokumentointi ja saatavuus
- Valmistusmenetelmän ja analyysimenetelmien valinta ja kehittäminen
- Säilyvyyden osoittaminen
- Yhtenäisen, voimassa olevat vaatimukset täyttävän dokumentaation laatiminen



## Läkkeet raskauden ja imetyksen aikana – uusittu opas valmistunut

Ensimmäistä Lääkelaitoksen opasta jaettiin laajalti terveydenhuoltoon v. 2000. Hoitokäytännöt ja lääkevalikoima ovat sittemmin muuttuneet, ja uutta tietoa lääkehoidosta ja niihin liittyvistä haitoista on kertynyt, joten oppaan uudistaminen oli tarpeen.

Uusittuun oppaaseen on kerätty tuoreimmat tutkimustiedot äidin lääkehoidosta raskauden ja imetyksen aikana.

Luontaistuotteista ja kasvirohdosvalmisteista on oma osionsa kirjasen lopussa.

Lisäkappaleita voi tilata sähköpostilla [tilaukset@laakelaitos.fi](mailto:tilaukset@laakelaitos.fi) tai puhelimitse (09) 4733 4289.

*Inari Stenberg*

## Sähkötupakka lääkkeeksi

Lääkelaitos on luokitellut *Super Smoker* -sähkötupakan lääkkeeksi valmisteen sisältämän nikotiinin vuoksi. Sähkötupakka on savuketta muistuttava muovitupakka, josta nikotiini imetään höyryn mukana suukappaleen kautta.

Fredrickson Holdings Ltd haki valmisteen luokittelua Suomessa. Myyntilupaa lääkkeenä valmistellelle ei ole haettu.

## Etorikoksibi ja kohonnut verenpaine

EMEA suosittelee etorikoksibin vasta-aihetietojen päivittämistä koskien hypertensiopotilaita, joiden verenpaine ei ole riittävässä hoitotasapainossa. Suosituksen mukaan etorikoksibia ei saa käyttää potilailla, joiden verenpaine on jatkuvasti yli 140/90 mmHg. Lisäksi EMEA suosittelee, että verenpaine tulisi tarkistaa ennen etorikoksibin käytön aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen potilaan verenpainetta tulee seurata kahden viikon ajan ja sen jälkeenkin säännöllisesti.

Etorikoksibi kuuluu COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden eli koksibien ryhmään. Koksibien käytön on jo aiemmin todettu lisänneen sydämeen ja verisuonistoon kohdistuneiden haittojen, mm. sydäninfarktin ja aivohalvauksen, riskiä, minkä vuoksi näiden tuotetietoihin on lisätty varoituksia ja niiden käyttöä on rajoitettu.

*Tapani Vuola*

## Norfloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttöön rajoituksia

EMEA rajaa kahden fluorokinoolonin käyttöä. Norfloksasiinia (Norfloxacin Sandoz, Norfloxacin Ratiopharm) ei suositella akuutin tai kroonisen komplisoitun munuaistulehduksen hoitoon, koska norfloksasiinin teho tässä käyttöaiheessa ei ole osoitettu riittävän hyvin. Muut norfloksasiinin käyttöaiheet säilyvät ennallaan.

Moksifloksasiinin (Avelox) käyttöaiheita ovat kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe, sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume sekä akuutti bakteerin aiheuttama poskiontelotulehdus. Moksifloksasiinia suositetaan käytettäväksi vain toissijaisena antibioottina sen aiheuttamien haittojen, erityisesti maksahaittojen, vuoksi. Moksifloksasiinia tulisi käyttää kroonisen bronkiitin pahenemisvaiheen ja poskiontelotulehduksen hoitoon vain silloin, kun muita antibiootteja ei voi käyttää tai hoito niillä on epäonnistunut. Keuhkokuumeen hoitoon sitä tulisi käyttää vain silloin, kun muuta antibioottia ei voi käyttää.

Lisäksi EMEA haluaa tiukentaa moksifloksasiinin tiettyjä haittavaikutusvaroituksia. Näitä ovat ripuli, sydämen toiminnanvajausta naisilla ja vanhuksilla, vaikeat ihoreaktiot ja kuolemaan johtavat maksavauriot. Lääkelaitokselle on ilmoitettu yksittäisistä moksifloksasiinihoitoon liittyneistä maksa- ja ihohaitoista.

*Pirkko Paakkari*

## Eläimille mikrobilääkkeitä entistä enemmän

Eläimille käytettyjen mikrobilääkkeiden kulutus on kasvanut jo neljänä vuotena peräkkäin. Viime vuonna eläimille käytettiin 12 % enemmän mikrobilääkkeitä vuoteen 2003 verrattuna. Eniten on lisääntynyt injektio-annettavan penisilliinin käyttö, noin 1 500 kg (25 %). Penisilliini on edelleen eläimille eniten käytetty mikrobilääke ja toiseksi käytetyin on oraalisesti annettava sulfonamidi.

### Vuoden 2007 kulutus

Eläimille käytettyjen mikrobilääkkeiden määrää on seurattu vuodesta 1995. Kokonaiskulutus väheni aluksi 18 tonnista noin 13 tonniin vuoteen 2003 mennessä, jonka jälkeen kulutus on kääntynyt kasvuun. Vuoden 2007 kokonaiskulutus oli lähes 15 000 kg lääkeainetta. Mikrobilääkkeiden kulutusluvut perustuvat lääketukkukauppojen myyntilukuihin, joten eläinlajikohtaisia tietoja kulutuksesta ei ole. Suurin osa mikrobilääkkeistä on hyväksytty käytettäväksi usealle eläinlajille.

Penisilliinejä myytiin viime vuonna 7 500 kg (kuva 1), mikä vastaa yli puolta kaikille eläimille käytettyjen antibioottien määräästä. Viiden viime vuoden aikana penisilliinin kokonaiskulutus on lisääntynyt jopa 25 %.

Sulfonamidien kokonaiskulutus on nousun jälkeen palannut lähelle 2000-luvun tasoa. Tetrasykliinien käyttö on ollut aikaisempaan verrattuna maltillisempaa. Makrolidien kulutus on parina viime vuotena lisääntynyt.

On hyvä asia, että fluorokinolonien käyttö ei ole suurentunut (alle 90 kg vuonna 2007). Fluorokinolonit ovat tärkeitä ihmisten tiettyjen vakavien tulehdusten hoidossa, ja jotkut bakteerilajit kykenevät nopeasti kehittämään vastustuskyvyn näille.

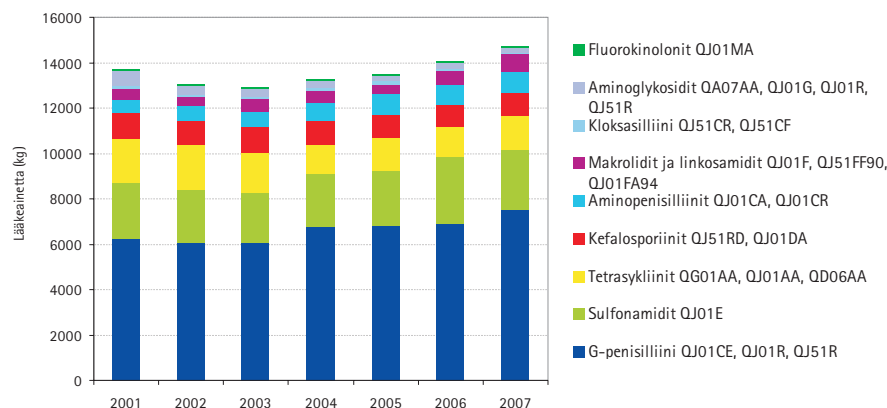
Miten mikrobilääkkeitä annetaan?

Suurin osa mikrobilääkkeistä käytetään eläimille injektioina (kuva 2).

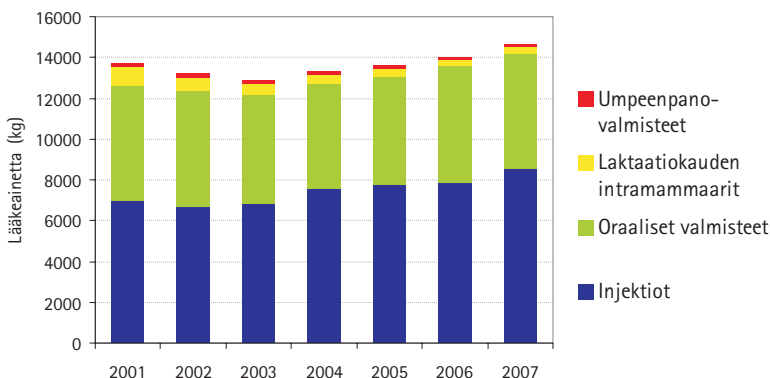
Injektiovalmisteiden käyttö on kasvanut 1 800 kg:lla vuodesta 2003. Eniten on lisääntynyt penisilliini-injektioiden käyttö, joiden osuus kaikista injektioantibioo-

teista oli 85 %. Myös injektioina annettujen tetrasykliinien ja aminopenisilliinien kulutus on 2000-luvulla kasvanut.

Suun kautta annosteltavat valmisteet voidaan jakaa kahteen ryhmään sen mukaan, onko ne tarkoitettu yksilölääkintään (tabletit, oraalipastat) vai ryhmälääkintään (rehun tai juomaveden mukana annettavat valmisteet). Ryhmälääkintään tarkoitettujen valmisteiden osuutta kulutuksesta ei ole aikaisemmin laskettu. Vuonna 2007 ryhmälääkintään tarkoitettuja valmisteita kului lähes 2 800 kg, mikä on puolet



Kuva 1. Yleisimpien mikrobilääkkeiden kokonaiskulutus.



Kuva 2. Mikrobilääkkeiden käyttö antotavoittain.

kaikista suun kautta annettavista mikrobilääkkeistä ja 19 % mikrobilääkkeiden kokonaiskulutuksesta. Ruotsissa ryhmälääkintään käytettyjen mikrobilääkkeiden osuus oli viime vuonna 13 % (1). Suun kautta käytetyimpiä olivat sulfonamidit, seuraavina kefalosporiinit ja tetrasykliinit.

Oraalisia sulfonamideja käytettiin viime vuonna lähes 500 kg (26 %) enemmän kuin 2003. Yli 90 % kulutuksesta meni tuotantoeläinten ryhmälääkintään. Myös suun kautta annettavaa tetrasykliiniä käytetään lähes yksinomaan tuotantoeläinten hoitoon, mutta sen kulutus on vuodesta 2003 vähentynyt 400 kg:lla (28 %). Oraalisten valmisteiden kokonaiskulutus on pysynyt vakaalla tasolla koko 2000-luvun, joten tetrasykliinin kulutus on todennäköisesti korvautunut sulfonamideilla. Sekä sulfonamideja että tetrasykliinejä käytetään muun muassa hengitystietulehdusten ja ripulien hoitoon usealle eläinlajille, joten kulutuksen eläinlajikohtaisesta jakaumasta ei ole tarkkaa tietoa.

Eläimille käytetään pääosin ensimmäisen polven kefalosporiineja. Kolmannen polven kefalosporiineja on eläimille hyväksytyinä valmisteina saatavilla vain injektioina. Suurin osa kefalosporiineista annetaan suun kautta pieneläimille (lähes 1 000 kg, 94 %). Lypsylehmien utaretulehdusten paikallishoitoon kefalosporiineista käytettiin noin 60 kg (6 %) (2). Injektoiden osuus tästä viime vuonna oli 3 kg (0,3 %).

Lehmän utaretulehduksen paikallishoitoon lypsykaudella käytettävien mikrobilääkkeiden kulutus eläintä kohti on vähentynyt 2000-luvulla jatkuvasti (kuva 3), mutta nyt tilanne näyttää vakiintuneen. Intramammaareista eniten käytetyt mikrobilääkkeet olivat penisilliini (39 %) ja muut beetalaktaamit (44 %) (2).

### Miksi penisilliinien käyttö on lisääntynyt?

Injektiona annetun penisilliinin kulutus on lisääntynyt 1 500 kg (25 %) neljässä vuodessa. Penisilliini on tärkeä antibiootti erityi-

sesti naudan utaretulehduksen hoidossa, mutta myös sikojen ja hevosten lääkinnässä. Myös Ruotsissa ja Norjassa penisilliinit ovat eläimille eniten käytetty mikrobilääkeryhmä (1, 3).

Suomalaisissa mikrobilääkkeiden käyttösuosituksissa kapeakirjoinen penisilliini on ensisijainen vaihtoehto useimpiin eläinten infektioihin (4) eli ohjeita tältä osin noudatetaan. Penisilliinin kulutuksen kasvu ei kuitenkaan ole näkynyt muiden mikrobilääkkeiden käytön vähenemisenä.

Maatalouden rakennemuutos on 2000-luvulla ollut rajua. Esimerkiksi lypsylehmien lukumäärä on vähentynyt huomattavasti (kuva 3), mutta maitotuotos lehmää kohti on lisääntynyt (5). Joko lypsylehmiä lääkitään enemmän kuin ennen tai sitten penisilliinin käyttö muille eläinlajeille on lisääntynyt huomattavasti. Hevosia on enemmän kuin aikaisemmin (6). Lääkittyjen hevosten lukumäärän kasvu selittää vain pienen osan kulutuksen suurenemisestä. Sikaloiden yksikkökoko on suurentunut, kuten myös sianlihan kokonaistuotanto (5).

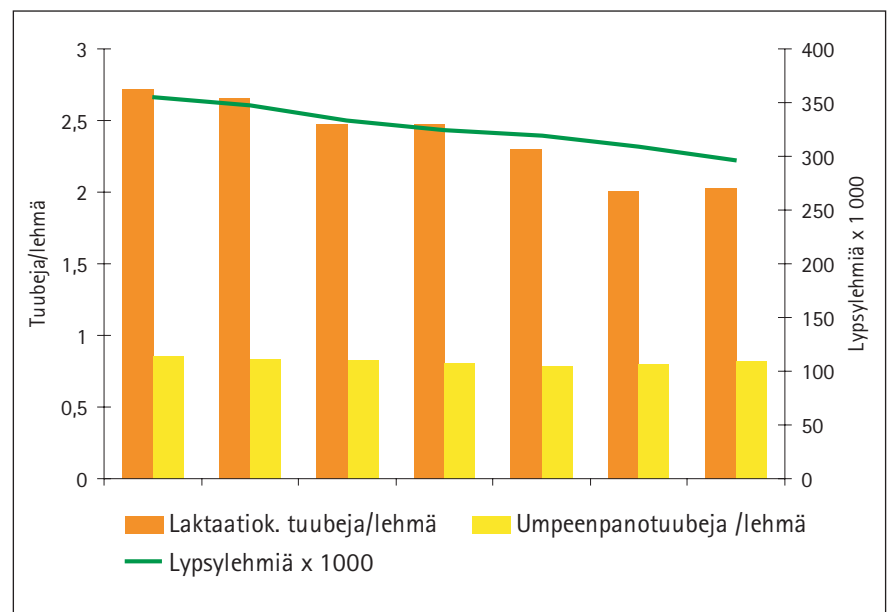
Vuonna 2003 sallittiin penisilliinin luovuttaminen varalle lihasikojen niveltulehdusten ja hännänpurenan hoitoon (7), mikä on helpottanut yksittäisten lihasikojen lääkehoitoa, mutta todennäköisesti lisännyt penisilliinin

kulutusta. Esimerkiksi lihasikojen hännänpurenta on kuitenkin myös olosuhdeongelma, johon mm. sikalan eläintiheydellä ja rakenteilla sekä virikkeillä voidaan vaikuttaa (8).

Mikrobilääkkeiden käyttö eläimille Suomessa on kasvanut viime vuosina. Suurin osa mikrobilääkkeistä annetaan eläimille yksilöhoitoina, ja eniten käytetään kapeakirjoista penisilliiniä.

### Kirjallisuus

1. SVARM 2007, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring, [www.sva.se](http://www.sva.se)
2. [http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/elainlaakkeiden\\_kulutus](http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/elainlaakkeiden_kulutus)
3. Norm Vet 2006, Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway, [www.vetinst.no](http://www.vetinst.no)
4. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin, Työryhmämuistio MMM 2003:9.
5. Maatilatilastollinen vuosikirja 2007, Tike, [www.mmmtike.fi](http://www.mmmtike.fi)
6. Hevosten lukumäärä oli v. 2003 noin 60 000 ja v. 2007 n. 70 000. Suullinen tiedonanto. Jalostusagronomi Terttu Peltonen Hippos 27.8.2008.
7. MMM:n asetus 23/EEO/2002.
8. Schroder-Petersen DL ja Simonsen HB, Tail Biting in Pigs, *The Vet.J.* 2001,162,196–210.



Kuva 3. Laktaatiokauden ja umpeenpanotuubien käyttö sekä lypsylehmien lukumäärä.



## Varo laittomia reseptilääkkeitä

Lääkelaitoksen saaman tiedon mukaan internetissä myydään *Angels eyes* -nimistä jauhetta pienikokoisilla valkoisilla koira- ja kissaroduilla ilmenevän silmien kyynelvuodon ja sen aiheuttaman turkin värjäytymisen hoitoon. *Angels eyes* -valmiste sisältää vaikuttavana aineena tylosiinitarttaattia. Se on makrolidiantibiootti, jota käytetään reseptilääkkeenä mm. koirien kroonisten suolistotulehdusten hoitoon. Suomessa oraaliset mikrobilääkkeet ovat poikkeuksetta reseptivalmisteita.

Yksityishenkilöllä ei ole oikeutta tuoda maahan lääkkeitä eläimille (1). Poikkeuksena on maahantuonti samanaikaisesti maahantuotavalle lemmikkieläimelle kyseisen eläimen sairauden hoitoon (2). Tällöinkin lääkevalmisteita saa tuoda vain korkeintaan yhden kuukauden käyttöä vastaavan määrän. Internetin kautta lääkkeiden tilaaminen eläimelle ei ole sallittua. Yksityishenkilö ei saa tuoda maahan myöskään tuotantoeläinlääkkeitä.

Joissain tapauksissa voi olla hankalaa arvioida, onko tietty valmiste lääke vai ei. Lääkelaitoksen tehtävänä on lääkelain perusteella päättää, onko valmiste Suomessa lääke. Luokittelupäätös tehdään koostumuksen, vaikutustavan ja käyttöaiheen perusteella. *Angels eyes* -valmisteen kohdalla tulkintaongelmaa ei ole, vaan se täyttää lääkkeen määritelmään kuuluvat ominaisuudet. Tylosiinitarttaatti on farmakologisesti vai-

kuttava lääkeaine ja sitä käytetään sairauden hoitoon.

Lääkevalmisteelta edellytetään asianmukaista myyntilupaa tai muuta kulutukseen luovuttamista koskevaa lupaa. Eläinlääkkeiden myyntioikeus on vain apteekkeilla sekä eläinlääkäreillä (1, 3). *Angels eyes* -valmiste voidaan rinnastaa reseptilääkevalmisteisiin Suomessa.

Eläimen lääkehoidon tarpeen arviointi oireiden perusteella kuuluu eläinlääkärille. Hän myös punnitsee lääkkeen käytön hyödyn ja haitat määrätessään reseptilääkettä eläimelle esimerkiksi silmätulehduksen hoitoon. Systeem-



*Kroonisen liiallisen kyynelvuodon aiheuttama tyypillinen karvojen värjäytyminen silmien alla.*

*Kuva Bror E. Westerholm*

mistä antibioottia määrätään yleensä vain vakavaan silmätulehduksen hoitoon, jolloin paikallisen antibiootin ei katsota riittävässä määrin kulkeutuvan silmän syviin kudoksiin.

Valkoisilla koira- ja kissaroduilla silmien alla olevien karvojen värjäytyminen ruskeaksi ei ole asianmukainen käyttöaihe mikrobilääkkeelle. Värjäytyminen johtuu liiasta kyynelerityksestä, mikä aiheuttaa sen, että hiiva ja bakteerit viihtyvät jatkuvasti kosteissa karvoissa ja iholla. Toisin sanoen kyseessä on toissijainen paikallinen pinnallinen tulehdus, jota ei hoideta mikrobilääkkeellä.

Lääkelaitos on erityisen huolissaan *Angels Eyes* -valmisteen amerikkalaisilla verkkosivuilla annetuista tuotetiedoista ja annostusohjeesta. Sivuilla kehoitetaan käyttämään valmistetta päivittäin kolmen kuukauden ajan, jotta koirien silmien alapuoliset värjäytymät häviävät. Mikrobilääkkeen käyttö eläimen ulkonäön parantamiseksi ei ole mikrobilääkkeen asianmukaista käyttöä. Turha mikrobilääkkeen käyttö voi aiheuttaa merkittäviä resistenssiongelmia sekä vaarantaa lääkehoidon tehon eläimen mahdollisissa tulevilla tulehdussairauksissa.

### Kirjallisuus

1. Lääkelaki 10.4.1987/395.
2. Valtioneuvoston asetus lääkevalmisteiden henkilökohtaisesta tuonnista Suomeen 1088/2002, 6 §.
3. Lääkeasetus 24.7.1987/693.