



4.2001

9. vuosikerta
9 årgången
9th Annual volume

Pääkirjoitus

- Hannes Wahlroos 5 Lääkkeet, hinnat ja kilpailu
- Olli Polo 6 Levottomat jalat -oireyhtymän hoito
- Olavi Tokola 11 Mikrobien uhka – seurantakokous mikrobilääke-
resistenssistä
- Jussi Holmalahti 13 Laadukkaita ja edullisia lääkkeitä HIV-infektion hoitoon

Uutta lääkkeitä

- Aila Tiitinen 15 Etinyyliestradioli ja etonogestreeli
- Markku Toivonen 16 Osteogeeninen proteiini-1
17 Apomorfiinihydrokloridi
- Pirkko Paakkari 18 Milnasipraani

Haittavaikutuksista

- Erkki Palva 19 Statiinit, myalgia ja rabdomyolyysi Suomessa
19 Serivastatiini ja rabdomyolyysi

Lääkkeen käyttö

- Pirkko Paakkari | Tinna Voipio 20 Lääkekulutus Pohjoismaissa

Terveystieteiden laitteista ja tarvikkeista

- Juha Nevalainen | Antti Pihakari 24 Hammasimplanttirekisteri

Ex tempore

- 26 Puutiaisaivotulehdusrokotteelle määräaikainen erityislupa
- 26 Professori Liisa Turakka Euroopan farmakopeakomission
puheenjohtajistoon
- 27 WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelo 44

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laakelaitos.fi kohdassa Julkaisut ja lehdet – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numerosta (1,93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Hannes Wahlroos

YLIJOHTAJA
Lääkelaitos

Lääkkeet, hinnat ja kilpailu

Kilpailu on yksi välttämättömistä markkinataloutta ylläpitävistä voimista. Julkinen ja yhteiskunnallinen keskustelu haluavat edistää kilpailua ja tuomita sääntelyä, joka estää kilpailun toimivuutta. On olemassa kilpailua koskevaa lainsäädäntöä ja kilpailuviranomaiset. Konflikti syntyy kun todetaan, että yhteiskunnassa on toimintoja, jotka eivät voi tai joiden ei ole tarkoitettukaan perustua kilpailun periaatteille.

Hyvänä esimerkkinä tällaisesta toiminnasta ovat terveydenhuolto ja sen piiriin kuuluva lääkehuolto. Perustuslain mukaan julkisen vallan on turvattava, sen mukaan kuin lailla tarkemmin säädetään, jokaiselle riittävät sosiaali- ja terveystaloudelliset palvelut ja edistettävä väestön terveyttä. Terveystalouden erityislainsäädännössä, lääkelaki mukaan lukien, on sitten säädetty kuntien velvollisuudesta palvelujen järjestämiseksi ja toisaalta apteekkien tehtävistä. Kilpailulainsäädäntö on niihin nähden toissijaista.

On monia syitä miksi lääkehuollossa voi olla vain rajoitetusti kilpailua eli markkinat ovat toimimattomat. Talousteorian mukaiset markkinaolosuhteet ovat puutteelliset: 1) hyödykkeet eli lääkkeet eivät tule vapaasti markkinoille, 2) lääkkeiden hinnan asetanta ei ole vapaata, 3) palvelun tarjoajia on rajoitetusti, 4) markkinoilla (potilailta) ei ole täydellistä tietämystä lääkkeistä, niiden ominaisuuksista ja hinnoista, 5) markkinoille pääsy ja niiltä poistuminen ei ole vapaata, 6) lääkkeet eivät ole identtisiä ja 7) lääkevalinnoista eivät päättäneet käyttäjät vaan lääkärit ja suurimman laskun maksaa kolmas osapuoli eli yhteiskunta.

On väärin kuvitella, että hintakilpailua voitaisiin tuoda apteekkiportaaseen nykyisillä pelisäännöillä. Jos haluttaisiin, että vähittäisportaassa olisi toimivaa hintakilpailua, tulisi ensin muuttaa markkinaolosuhteita eli lainsäädäntöä. Tällaiseen tähtäävää vakavaa keskustelua ei ole kuitenkaan viime vuosina käyty.

Helsingin kaupungin sosiaalivirasto kilpailutti viime keväänä Helsingin apteekkeja sosiaaliviraston maksusitoumusasiakkaiden lääkehankintojen osalta. Tunnetuista syistä päätös jouduttiin siirtämään uuteen valmisteluun jo ennen juhannusta. Kun Helsingissä asioita nyt harkitaan uudelleen, tulisi päätöksentekijöiden arvioida keinovalikoiman sopivuutta kyseisellä toimialalla. Kilpailun sinänsä tärkeitä keinoja ei vain voi joka paikassa käyttää.

Lääkelaisissa säädetään valtioneuvoston vahvistamasta lääketaksasta, joka määrää apteekkien marginaalin ja sen kautta lääkkeen vähittäishinnan. Lääketaksan tarkoituksena on varmistaa lääkkeiden samanhintaisuus kaikissa apteekkeissa. Joidenkin apteekkien alennusmyyntikäytännöt osoittavat, että lääketaksan tarkoitus ei kaikilta osin toimi. Tulisiko lainsäätäjän tehdä tästä sellainen johtopäätös, että apteekin marginaalissa on "ilmaa" ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin. Sosiaali- ja terveysministeriön ehdotus lääkelain tarkistuksiksi on ollut lausunnoilla kesän ajan. On enemmän kuin perusteltua, että lääketaksankin tarkka sisältö, siten kuin se nykyistä lakia säädettyä ymmärrettiin, määritellään kuitenkin edelleen terveyspoliittisista lähtökohdista. Lääkkeen tarvitsijaa ei pidä ryhtyä juoksettamaan apteekista toiseen etsimässä päivän tarjousta.

Voiko kilpailu toimia lainkaan lääkealalla? Kyllä voi, ja siitäkin on monia esimerkkejä. Yhteiskunnan näkökulmasta hyödyllisintä lienee geneeristen lääkevalmisteiden hintakilpailu, edellyttäen että sillä olisi vaikutuksensa myös lääkkeiden määräämiskäytännössä. Lääketeollisuuden kilpailu on hyödyllistä myös silloin kun se johtaa uusiin merkittäviin lääkekeksintöihin. Lääkkeiden mainostaminen ja markkinointi kuvastavat osaltaan kilpailun kireyttä. Siltä osin on huomattavissa, että lääkärin reseptipäätöksistä tai kuluttajan itsehoitopäätöksistä käydään kovaakin kilpailua. Apteekitkin kilpailevat, mutta siihen järjestelmään sopivilla keinoilla. Aukioloajat, palvelun laatu ja lääkeinformaation taso sisältyvät näihin keinoihin.

Terveystalouden markkinoilla tulisi aina muistaa, että kysyntä voi kasvaa rajattomasti mutta maksajan voimavarat ovat rajalliset. Siksi tarvitaan sääntelyä ja ohjausta. Tarvitaan kokonaisuus, jossa perustuslaissa luvatut terveyshyödyt saadaan aikaan turvallisesti, tasapuolisesti ja optimitaloudellisesti.

Terveystalouden markkinoilla tulisi aina muistaa, että kysyntä voi kasvaa rajattomasti mutta maksajan voimavarat ovat rajalliset. Siksi tarvitaan sääntelyä ja ohjausta. Tarvitaan kokonaisuus, jossa perustuslaissa luvatut terveyshyödyt saadaan aikaan turvallisesti, tasapuolisesti ja optimitaloudellisesti.



Olli Polo
FYSIOLOGIAN PROFESSORI
Unitutkimusyksikkö
Turun yliopisto

Levottomat jalat –oireyhtymän hoito

Levottomat jalat -oireyhtymä on tavallinen mutta usein lääkäreiden vähättelemä somaattinen vaiva, joka vaikean unihäiriön aiheuttaessaan voi kuitenkin merkittävästi heikentää potilaan fyysistä ja psyykkistä elämänlaatua.

Viime vuosien tutkimukset osoittavat, että kyseessä ei ole perifeerinen neuropatia, suonenveto tai psyykinen ongelma vaan keskushermoston dopaminergisen neurotransmission spesifinen vajaus, joka on korjattavissa dopaminergisesti vaikuttavien lääkkein. Pitkävaikutteisuutensa, selektiivisyytensä ja hyvän siedettävyytensä vuoksi uudet Parkinsonin tautiin kehitetyt dopamiiniagonistit ovat syrjäyttämässä perinteisen levodopan levottomien jalkojen hoidossa. Opioideista kysymykseen tulee lähinnä tramadoli. Dopamiiniagonistien ja tramadolien teho ja turvallisuus näyttäisivät säilyvän myös pitkäaikaishoidossa.

Levottomat jalat -oireyhtymän diagnostiset kriteerit

Oireyhtymä kuvattiin jo vuonna 1945 (1) mutta kansainvälisesti yhtenäiset kliiniset diagnostiset kriteerit julkaistiin vasta vuonna 1995 (2).

Diagnostiset kriteerit muodostuvat neljästä minimikriteeristä, joiden kaikkien täyttyessä levottomat jalat -oireyhtymän diagnoosi voidaan asettaa, sekä kuudesta diagnoosia tukevasta lisäkriteeristä (taulukko 1).

Tyypillisesti potilas kertoo vaikeasti kuvattavissa olevista tuntemuksistaan alaraajoissa (parestesiat/dyestesiat), joihin liittyy raajojen liikuttamispakko. Oireiden voimistuessa tuntemuksia saattaa ilmetä

Taulukko 1. Levottomat jalat -oireyhtymän diagnostiset kriteerit.

Ehdottomat kriteerit

1. Potilaan vaikeasti kuvattavissa olevat alaraajojen tuntemukset, joihin liittyy liikuttamispakko
2. Motorinen levottomuus (potilaan on venytettävä tai hierottava lihaksiaan, käännettävä itseään ja aseteltava jalkojaan sängyssä tai nouseva liikkumaan)
3. Oireet esiintyvät ainoastaan levossa (maaten tai istuen) ja lievittyvät selvästi potilaan noustessa kävelemään
4. Oireita esiintyy eniten iltaisin ja öisin

Lisäkriteerit

1. Nukahtamisvaikeudet tai yölliset heräämiset sekä unihäiriöön liittyvä väsymys ja uupumus päivällä
2. Potilaan toteamat periodiset jalkojen liikkeet
3. Unitutkimuksessa todetut periodiset jalkojen liikkeet joko unen tai unta edeltävän torkkeen aikana
4. Normaali neurologinen tutkimuslöydös
5. Kliinisen kuvan tyypillinen etenemistapa (aluksi ajoittainen vaiva muuttuu jatkuvaksi, oireiden voimakkuus lisääntyy, tuntemuksia ilmenee vähitellen myös yläraajoissa)
6. Oireiden esiintyminen lähisukulaisilla (autosomaalinen dominantti periytyminen)

myös yläraajoissa. Potilas käyttää mieluummin sanoja pistely, kihelmöinti, puutuminen, sureminen tai pakotus kuin esim. särky, kylmyys, kuumuus tai polte. Tuntemuksiin liittyy motorinen levottomuus, joka aiheutuu jalkojen liikuttelusta, hieromisesta, ravistelusta, polkemisestä tai kävelystä. Diagnostisesti keskeistä on tuntemusten ilmaantuminen silloin, kun potilas on liikkumatta ja tuntemusten lievittyminen liikkeelle lähdeittäessä. Tavallisimmin oireita

esiintyy illalla nukkumaan mennessä, jolloin ne saattavat vaikeuttaa nukahtamista tai yöllä parin tunnin nukkumisen jälkeen, jolloin ne pakottavat ylös kävelemään. Liikuttamispakko voi häiritä myös istumista ja keskittymistä luennoilla, elokuvissa, kutsuilla tai lentomatkoilla.

Unihäiriö ja siitä johtuva päiväväsymys on tavallisin lääkäriin haikutumisen syy. Nukahtamisvaikeuteen potilas osaa useimmiten yhdistää motorisen levottomuuden, mut-

Kuva 1. Unenaikaisia periodisia liikkeitä levottomat jalat -oireyhtymästä kärsivän potilaan oikeassa tibialis anterior -lihaksessa (R.EMG_{at}). Säännöllisin välein toistuvat stereotyyppiset liikkeet tulevat esiin myös unipatjalla rekisteröidyissä liikesignaaleissa (BCG=ballistokardiogrammi, RESP=hengitysliikkeet)



ta parin tunnin nukkumisen jälkeen tapahtuvalle heräämiselle potilas ei yleensä osaa kertoa syytä. Yli 80 %:lla potilaista esiintyy stereotyyppisiä jatkottaisia raajaliikkeitä, joita voidaan rekisteröidä joko unipatjan tai alaraajoihin kiinnitettyjen lihas-sähkö- (EMG) tai liikeantureiden avulla (kuva 1). Liikkeet alkavat joko unta edeltävän torkkeen tai vasta varsinaisen unen aikana. Voimakkaimmillaan liikkeitä voi esiintyä kaikissa univaiheissa ja läpi koko yön. Neurologinen tutkimuslöydös on normaali. Mahdollisten neuropatia- tai hermojuurioireiden yhteyttä oireyhtymään ei ole voitu varmistaa.

Idiopaattinen vai sekundaarinen levottomat jalat?

Noin puolessa tapauksista oire esiintyy itsenäisenä muotona ilman altistavaa tekijää tai sairautta. Idiopaattisena oire on useimmiten autosomaalisesti ja dominantisti periytyvä ominaisuus, johon liittyvä geenipoikkeavuus on vielä osoittamatta. Sekundaarisena muotona oireyhty-

Taulukko 2. Oireyhtymän esiintyvyyksi eri ikäryhmissä ja oireyhtymälle altistavissa tiloissa. Periytyvän muodon esiintyvyydessä on alueellisia ja rodullisia eroja.

Kohderyhmä /tila /sairaus	Esiintyvyyksi
Koko väestö	5–10 %
18–29 vuotiaat	3 %
30–79 vuotiaat	10 %
yli 79 vuotiaat	19 %
Raskaus	11 %
Uremia	15–20 %
Nivelreuma	30 %
Anemia	
(raudan-, folaatin tai B ₁₂ -puute)	?
Diabetes	?
Obstruktiivinen uniapnea	?
Krooninen keuhkosairaus	?
Neurologiset sairaudet	?

mää esiintyy eniten munuaisten vajaatoiminnassa, raudanpuutosanemiassa sekä reumassa (taulukko 2). Noin 11 %:lla oireita ilmaantuu raskauden aikana, yleensä noin 20 raskausviikon jälkeen. Haitallinen levottomat jalat -oire voi ilmaantua ja ylläpitää päiväväsymystä uniapneapotilaalla aloitetun CPAP-hoidon jälkeen (3). Dopamiinireseptoreita salpaavat neuroleptit saattavat aiheuttaa levottomien jalkojen oireyhtymää muistuttavan kävelypakon eli akatisian. Myös eräät muut lääkeaineet voivat pahentaa levottomat jalat -oiretta (taulukko 3).

Esiintyvyyksi

Oireyhtymä on aikuisväestön tavallimpia neurologisia sairauksia (esiintyvyyksi 5–10 %). Perinnöllisen muodon esiintyvyydessä on merkittäviä paikallisia ja rodullisia eroja. Useimmiten oireilu on aluksi lievää ja ajoittaista, mutta sen esiintyvyyksi ja voimakkuus lisääntyvät iän myötä (taulukko 2). Oireilussa esiintyy merkittävää kausivaihtelua, mutta spontaaneja remissioita tapahtuu harvoin ja lähinnä vain sekundaarisissa muodoissa, kuten esimerkiksi uremiapotilaalla munuaissirteän jälkeen.

Levottomat jalat -oireilu alkaa keskimäärin 27-vuotiaana, joskin yli 10 %:lla oireita esiintyy lapsuudesta asti. Alle 20-vuotiailla oireet tulkitaan usein virheellisesti reumasta, hyperaktiiviteetista tai psyykkisistä sopeutumishäiriöistä johtuviksi. Varhainen alkamisikä ennustaa vaikeasteista oireilua.

Oireyhtymän vaikeusasteen arviointi

Tavallisimmin oireilu on lievää ja ajoittaista. Vaiva on vaikea-asteinen silloin, kun oireita esiintyy lähes päi-

Taulukko 3. Lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa tai pahentaa levottomat jalat -oiretta.

Pahoinvointilääkkeet

Metoklopramidi

Neuroleptit

Haloperidoli
Perfenatsiini

Eräät masennuslääkkeet

Mianseriini
Mirtatsapiini
Litium

H₂-salpaajat

Simetidiini

Estrogeenit

vittäin, oireita ilmenee sekä ala- että yläraajoissa, oireisiin liittyy päiväaikaista toimintaa haittaavaa väsymystä tai potilas joutuu oireen vuoksi merkittävästi sopeuttamaan elintapojaan ja sosiaalista kanssakäymistä. Väsymys ja motorinen levottomuus vaikeuttavat keskittymistä henkisiin toimintoihin ja johtavat oppimishäiriöihin. Raajojen liikuttamispakko saattaa muovata persoonallisuutta (ahdistuneisuus, hermostuneisuus) ja ulkoista persoonallisuuden kuvaa (huomionhakuisuus). Toisaalta vaiva voi aiheuttaa sosiaalista eristäytymistä (teatterissa-käynnin, matkustamisen vaikeus). Jalkojen liikuttamispakko vaivaa eniten juuri silloin kun väsyneenä tarvitsisi lepoa. Kun liikuttamispakko estää virkistävän levon ja väsymys pahentaa liikuttamispakkoa edelleen, voi syntyä itsemurhariskiä lisäävä kierre.

Tarkimmin levottomat jalat -oireen vaikeusastetta voidaan arvioida kansainvälisen tutkimusryhmän laatiman kymmenkohtaisen kyselylomakkeen avulla, jossa kukin kysymys pisteytetään asteikolla 0–4. Vaikea-asteisessa oireilussa yhteispistemäärä ylittää 20/40 pistettä.

Oireyhtymään liittyvän jalkojen yöllisen periodisen liikehdinnän intensiteetin voi määrittää yksinkertaisen unipatjatutkimuksen avulla (4, kuva 1). Unihäiriön aste voidaan määrittää mm. mittaamalla jalkojen liikkeiden ja niihin liittyvien havahdusten määrä aivosähkökäyrästä (EEG).

Erotusdiagnostiikka

Oireyhtymän anamneesiin perustuva diagnostiikka on useimmiten asetettaviss-

Taulukko 4. Levottomat jalat -oireyhtymän erotusdiagnooseja.

Diagnoosi	Erottavat piirteet
Polyneuropatia	Alaraajojen parestesiat ja säryt, joita liikkuminen ei oleellisesti lievitä.
Hermojuurioireyhtymä (iskias)	Laseque ja Kernik -positiiviset, voi asettua levossa.
Suonenveto	Kivuliaat lihaskrampit, joita voi esiintyä myös päivällä. Liikunta voi provosoida.
Valvetilan dyskinesiat	Tahattomia valvetilanaikaisia raajojen liikkeitä.
Kivuliaat jalat ja liikkuvat varpaat	Harvinainen selkäydinleikkauksen tai -vamman jälkitila, tahattomia kivuliaita liikkeitä.
Polttavat jalat -oireyhtymä	Kuumuus ei tyypillinen levottomat jalat -oire.
Alaraajojen valtimo- ja laskimosairaudet	Katkokävelyoire tai alaraajan näkyvät suonikohjut.
REM-unenaikainen käyttäytymishäiriö	Potilasta itseään tai vuodetoveria vahingoittava väkivaltainen REM-unenaikainen liikehdintä.
Narkolepsia	Pakonomaiset nukahtelu- ja kataplektiset kohtaukset päivällä.
Hampaiden narskuttelu (bruksismi)	Hampaiden kuluminen, puremalihashypertrofia, vuodetoverin raportti.
Muut unettomuuden muodot	
Unenaikaiset hengityshäiriöt (kuorsaus ja obstruktiivinen uniapnea)	Kovaääninen kuorsaus ja toistuvat unenaikaiset hengityskatkokset.
Epileptiset kohtaukset	Kohtauksellisia motorisia oireita, erityisesti lapsilla ja nuorilla aikuisilla.

sa neljän pääkriteerin täyttyessä. Idiopaattisen ja sekundaarisen oireyhtymän kliiniset kuvat eivät eroa toisistaan. Tavallisimmin erotusdiagnostisia ongelmia esiintyy perifeerisistä neuropatioista kärsivillä potilailla, joilla molempia oireita voi esiintyä samanaikaisesti. Tiettyjen levottomat jalat -oireyhtymän erotusdiagnoosien (taulukko 4) poissulkemiseksi unitutkimus voi olla tarpeen (taulukko 5).

Taulukko 5. Unitutkimuksen aiheet levottomat jalat -oireyhtymää epäiltäessä.

1. Potilaalla epäillään levottomat jalat -oireyhtymää mutta diagnoosia ei anamneesin ja kliinisen kuvan perusteella voida selkeästi asettaa.
2. Epäillään myös muita poikkeavaa päiväväsymystä aiheuttavia tiloja, kuten kuorsaajantautia, uniapneaa tai periodista unenaikaista jalkojen liikehdintää ilman levottomat jalat -oiretta.
3. Puutteellinen tai poikkeava vaste dopaminergiselle lääkehoidolle.
4. Levottomat jalat -oireyhtymää epäillään lapsella tai nuorella aikuisella, etenkin silloin kun suunnitellaan pitkäaikaista lääkettä.

Hoito

Oireyhtymän hoito (5,6) tähtää elämänlaatua heikentävien oireiden poistoon. Hoidolla ei tiettävästi hidasteta eikä toisaalta nopeutetakaan oireiden iän myötä tapahtuvaa luonnollista progressiota. Oireyhtymään ei myöskään liittyne lisääntynyttä kuolleisuutta, jota hoidolla pyritäisiin vähentämään. Varsinkin nuorella iällä alkaneen oireilun hoidolla voitaneen vähentää tarkkaavaisuushäiriön ja hyperaktiiviteetin aiheuttamia oppimisvaikeuksia ja sekundaarisia persoonallisuudenmuutoksia. Aikuisiässä pahentuneiden oireiden hoidolla voidaan tarvittaessa merkittävästi parantaa sekä fyysistä että psyykkistä hyvinvointia ja työkykyisyyttä.

Diagnoosin varmistamisen jälkeen on tärkeä selvittää, onko kyseessä idiopaattinen vai sekundaarinen muoto. Aluksi kartoitetaan oireyhtymälle altistavien lääkkeiden käyttö ja niiden tarpeellisuus. Ensimmäisessä pyritään mahdollisuuksien mukaan lopettamaan oireyhtymän kannalta haitalliset lääkehoidot. Pii-levää raudanpuutetta voidaan selvittää mittaamalla seerumin ferritiinipitoisuus. Potilaat, joiden seerumin ferritiinipitoisuudet ovat viiterajarvojen sisällä mutta alle 45 µg/l, saattavat hyötyä rautasubstituutiosta. Korkea seerumin kreatiniinipitoi-

suus paljastaa mahdollisen munuaisten vajaatoiminnan.

Levodopa

Mikäli oireyhtymän syy ei ole poistettavissa, tulee harkita lääkettä. Eniten kokemusta ja lumekontrolloituja tutkimustuloksia on levodopan ja perifeerisen dopadekarboksy-laasi-inhibiittorin yhdistelmästä (7,8). 100–200 mg:n annos normaalisti imeytyvää levodopaa tunti ennen nukkumaanmenoa vähentää sekä idiopaattista että sekundaarista levottomat jalat -oireilua varsinkin yön ensimmäisellä puoliskolla. Vaikutusaikaa voidaan pidentää yhdistämällä ilta-annokseen 100–200 mg normaalisti imeytyvää ja 100–200 mg hitaasti imeytyvää levodopavalmistetta. Aloitusannoksen tulisi olla mahdollisimman pieni (50–100 mg), ja pienin tehokas annos etsitään annosta hitaasti nostamalla. Yli 400 mg:n vuorokausiannosta ei suositella, koska suurilla annoksilla oireiden lisääntymisen (augmentaatio) ja ajallisen siirtymisen todennäköisyys lisääntyy. Mainituilla annoksilla levodopa on yleensä pitkäaikaiskäytössäkin hyvin siedetty. Parkinson-potilailla esiintyvää dyskinesiaa tai psykoottisia oireita ei levottomat jalat -potilailla ole kuvattu.

Käytännössä levodopahoidon ongelmaksi saattaa muodostua oireiden aamuinen takaisinlyönti, oi-

reiden lisääntyminen tai oireiden ajankohdan siirtyminen ilta- tai jopa aamupäivään. Näiden ongelmien esiintymisen todennäköisyys kasvaa suuria kerta-annoksia käytettäessä. Annoksen pienentäminen ja vähittäinen siirtyminen pitkävaikutteisiin dopamiiniagonisteihin voivat ratkaista ongelman.

Dopamiiniagonistit

Dopamiiniagonisteista voidaan erottaa perinteiset ergotamiinirakenteiset (torajyväalkaloidit), kuten bromokriptiini, pergolidi ja kabergoliini sekä uudemmat ei-ergotamiinirakenteiset, kuten pramipeksoli ja ropiniroli (erityislupavalmistete). Dopamiiniagonistien tehosta levottomien jalkojen hoidossa on suuntaa antavaa näyttöä pienillä aineistoilla, mutta lumekontrolloituja tutkimustuloksia on käytettävissä vain pergolidista ja pramipeksolista (taulukko 6).

Pergolidi

Pergolidi on torajyväalkaloidi, joka stimuloi lähinnä D₁ ja D₂-dopamiinireseptoreita. Pergolidin seerumipitoisuuden puoliintumisaika on levodopaa pitempi (7–16 h). Potilaat, jotka levodopan aikana kehittävät oireiden augmentaation, saavuttavat yleensä pergolidilla paremman oireiden hallinnan (9,10). Tehoa levotto-

mat jalat -oireiluun on osoitettu 28 potilaalla lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 0,5 mg:n keskimääräisellä pergolidiannoksella kaksi tuntia ennen nukkumaanmenoa unen kokonaiskesto piteni ja yölliset periodiset liikkeet vähenivät kymmenenteen osaan. Subjektiiivisesti arvioitu unen- ja elämänlaatu sekä levottomat jalat -oire paranivat merkittävästi (11). Pergolidin kertaannos illalla on tyypillisesti 0,25–0,75 mg, mutta joskus riittävä vaste ja toisaalta myös pahoinvointia voidaan saada aikaan jopa 0,05–0,1 mg:n annoksella.

Pergolidin tavallisimmat haittavaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu ja ortostaattinen hypotonia. Näiden välttämiseksi hoito tulee aloittaa pienimmällä 0,05 mg:n vahvuudella. Annosta voi nostaa parin päivän välein, kunnes saavutetaan riittävä hoitovaste tai haitat estävät annoksen noston. Mikäli haitat estävät annoksen noston ennen terapeutin tason saavuttamista, hoitoa jatketaan jonkin aikaa suurimmalla siedetyllä annoksella. Totutautumisjakson jälkeen annosta on usein mahdollista nostaa edelleen. Alkuvaiheen pahoinvointitaipumusta voidaan vähentää perifeerisellä dopamiiniantagonistilla domperidonilla, jota saa erityisluvalla Suomessa.

Sentraalisesti vaikuttavia pahoinvointilääkkeitä kuten metoklopramiidia ei ole syytä käyttää koska ne antagonisoivat pergolidin toivottujakin vaikutuksia.

Torajyväalkaloidijohdosten harvinaisiin haittoihin kuuluvat pleuriitti ja keuhkofibroosi, minkä vuoksi keuhkokuvaa ja laskoa on seurattava hoidon aikana. Torajyväalkaloidien verisuonivaikutuksia ovat myös eryteema, turvotukset ja valkosormisuus.

Pramipeksoli

Pramipeksoli saavuttaa huippupitoisuuden veressä jo tunnin kuluessa. Puoliintumisaika on pergolidin luokkaa, mutta biologinen vaikutusaika on todennäköisesti hieman pitempi, koska oireiden takaisinlyöntitaipumus päivällä on pergolidiakin vähäisempi.

Pramipeksoliin liittyy huomattavasti pergolidia vähemmän sivuvaikutusriskejä. Ilmeisesti juuri D₃-reseptoriselektiivisyytensä vuoksi pramipeksoli on sekä poikkeuksellisen tehokas levottomat jalat -oireiden lievittäjä että hyvin siedetty (12). Pahoinvointia, huimausta, unettomuutta, ummetusta ja hallusinaatioita on kuvattu Parkinsonin-potilailla, jotka ovat saaneet suuria pramipeksoliantoksia (maksimiannos 3,3 g emäs-

Taulukko 6. Dopamiiniagonistien käyttö levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa.

	Pergolidi	Pramipeksoli
Soveltuvat vahvuudet	0,05 mg ja 0,25 mg	0,088 mg ja 0,18 mg (emästä)
Puoliintumisaika seerumissa	7–16 tuntia	8,5–14 tuntia
Reseptoriaktivaatio	D ₁ ja D ₂	Affiniteetti D ₃ -reseptoriin 6–8-kertainen verrattuna D ₂ - ja D ₄ -reseptoreihin
Hoidon aloitus	0,05 mg 2–4 päivää 0,10 mg 2–4 päivää 0,20 mg 2–4 päivää jne, kunnes terapeutin annos löydetty (ad 0,75 mg)	0,18 mg 1/2 tabl 2 päivää 0,18 mg 1 tabl 2 päivää 0,18 mg 1 1/2 tabl 2 päivää jne, kunnes terapeutin annos löydetty (ad 0,36 mg)
Kerta-annoksen ajoitus	Iltaisin 1–2 tuntia ennen nukkumaanmenoa tai ennen oireiden alkua	Iltaisin 1/2 tuntia ennen nukkumaanmenoa tai oireiden alkua
Tyypillinen hoitoannos	0,12–0,5 mg	0,088–0,36 mg
Hoidon lopetus	Nopea annoksen pudotus voi aiheuttaa voimakkaan levottomat jalat -oireen takaisinlyönnin. Takaisinlyönnin välttämiseksi hoito puretaan asteittain alkuperäistä hoitoannosta vähitellen puolittain.	
Tavallisimmat haittavaikutukset	Pahoinvointi, oksentelu, ortostaattinen hypotonia	Lievä pahoinvointi
Harvinaiset haittavaikutukset	Uneliaisuus, turvotukset, valkosormisuus, eryteema, keuhkofibroosi	Uneliaisuus, unettomuus, hallusinaatiot, pakonomainen nukahtamisaipumus

tä/vrk). Päiväväsyyksen paradoksaalista lisääntymistä ja nukahtamistaipumusta on myös kuvattu suurilla vuorokausiannoksilla, minkä vuoksi totuttautumisvaiheessa on syytä tarkkailla esim. autolla-ajokykyä.

Hyvä siedettävyys tekee prami-peksolista selvästi pergolidia helpokäyttöisemmän, minkä vuoksi sitä on pidettävä ensisijaisena vaihtoeh-tona silloin, kun pitkäkestoinen lää-kehoito on indisoitu (taulukko 6).

Opioidit

Opioidit ovat tehokkaita lääkkeitä levottomat jalat -oireeseen, mutta lääkeriippuvuuden ja väärinkäytön riski ovat rajoittaneet niiden käyt-töä. Vähäisen riippuvuus- ja väärin-käyttöriskin vuoksi tramadoli 50–100 mg ennen nukkumaanme-noa on käytännössä ainoa var-teenotettava vaihtoehto (13). Opioi-deja on perinteisesti käytetty vaikea-oireisten ja levodoparesistenttien ta-pausten hoidossa. Tramadoli voi pe-riaatteessa olla sopiva myös lievem-missä tapauksissa, joissa vain ajoit-tain ilmaantuvaan oireeseen lääk-keen voisi ottaa vain tarvittaessa-pe-riaatteella (esim. lentomatalla).

Vaikeissa ja hoitoresistenteissä ta-pauksissa tramadolin yhdistäminen tai vuorottelu dopamiiniagonistin kanssa saattaa lisätä tehoa.

Muut lääkkeet

Tulehduskipulääkkeet ja suonennev-ton tarkoitetut lääkkeet ovat tehotomia. Erityisesti levottomista jalois-ta kärsivillä reumapotilailla on li-sääntynyt riski saada maha-suolika-navan verenvuotokomplikaatioita heidän yrittäessään lääkkeitä itsepin-taisia jalkaoireitaan.

Bentsodiatsepiineista on eniten käytetty klonatsepaamia, joka vä-hentää tilaan liittyvää ahdistuneis-suutta sekä yöllisiä heräämisä, mut-ta ei raajojen liikemäärää. Kuorsaa-jilla bentsodiatsepiinit voivat pahen-taa unenaikaista ylähengitystieah-taamaa ja viivästyttää uniapneajak-sojen päättämiseen tarvittavia ha-vahduksia.

Levottomien jalkojen hoito perusterveydenhuollossa

Levottomat jalat ovat yleinen, vah-vasti alidiagnosoitu ja suureksi osaksi hoitamatta oleva vaiva, joka

voi heikentää unen- ja elämänlaatua erityisesti suurella osalla ikääntyvää väestöämme. Periytyvänä ominai-suutena oireet voivat alkaa jo nuo-rella iällä ja haitata kognitiivisia toi-mintoja jo kouluiässä. Sekundaari-sena levottomat jalat -oire on erityi-sen tavallista uremiassa ja nivelreu-massa.

Hoidon porrastuksesta ei ole maassamme yleisesti hyväksyttyä ohjeistoa. Oireyhtymän yleisyyden vuoksi ei ole mielekäästä, että kaikki potilaat ohjattaisiin rutiininomaisesti neurologin tutkimuksiin ja hoitoon. Oman näkemykseni mukaan levot-tomien jalkojen hoitoon perehtynyt terveyskeskuslääkäri voisi hoitaa primaarista tai sekundaarista oire-yhtymää silloin, kun neurologinen tutkimuslöydös on normaali, poti-laan ikä yli 30 vuotta ja potilaan oi-re vastaa hyvin pienelle dopamiini-agonistiannokselle. Neurologin konsultaatio lienee paikallaan silloin kun oirekuva on epätyypillinen, hoi-tovaste puuttuu tai on vain osittai-nen, tarvitaan suhteellisen suuria hoitoannoksia tai hoidon aikana ke-hittyy oireiden augmentaatiota.

Kirjallisuus

1. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945; 158 (suppl): 4-122.

2. Walters AS and the International Restless Legs Syndrome Study Group 1995. Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Movement Disorders* 10: 634-642.

3. Kotterba S, Clarenbach P, Bömmel W, Rasche K. Periodic leg movements in patients with obstructive sleep apnea syndrome during CPAP therapy. *Somnologie* 2000; 4: 93-5.

4. Rauhala E, Erkinjuntti M, Polo O. Detection of periodic leg movements with a static-charge-sensitive bed. *J Sleep Res* 1996; 5: 246-250.

5. Chesson AL, Wise M, Davila D ym. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Report. Sleep* 1999; 22: 961-8.

6. Hening WA, Allen R, Earley C ym. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder - an American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep* 1999; 22: 970-98.

7. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC ym. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless leg syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999; 52: 285-90.

8. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T ym. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18: 681-8.

9. Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C, Oertel WH. Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 7: 21-5.

10. Winkelmann J, Wetter TC, Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Treatment of restless legs syndrome with pergolide - an open clinical trial. *Mov Disord* 1998; 13: 566-9.

11. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J ym. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 944-50.

12. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Comez-Mancilla, B. Restless legs syndrome improved by pramipexole. A double-blind randomized trial. *Neurology* 1999; 52: 938-943.

13. Lauerma, H., Markkula, J. Successful treatment of idiopathic restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 241-244.



Olavi Tokola
PROFESSORI, OSASTOPÄÄLLIKKÖ
Farmakologinen osasto
Lääkelaitos

Mikrobien uhka – seurantakokous mikrobilääke-resistenssistä

Ruotsin EU-puheenjohtajuuskauden lopulla järjestettiin 13.–15. kesäkuuta 2001 Visbyssä kutsukokous arvioimaan vuonna 1998 pidetyn Kööpenhaminan kokouksen suositusten toteutumista ja jatkotoimia.

Kokouksen järjestivät Ruotsin sosiaalivaltio yhdessä Ruotsin hallituksen ja EU:n komission kanssa. Järjestelytoimikunnan puheenjohtajana oli Peet J Tüll. Noin 150 asiantuntijaa ja päätöksentekijää EU:n jäsenvaltioista ja jäsenyyttä hakeneista maista kokoontui pohtimaan lääke-resistenssin torjuntaa. Kokous oli avoin tiedotusvälineille ensimmäisenä ja kolmantena päivänä. Toinen päivä oli varattu työryhmäkeskusteluille neljästä keskeisestä aiheesta, joista kevään kuluessa oli valmistettu etukäteen asianomaisten ministeriöiden toimittamat maaraaportit. Sosiaali- ja terveysministeriö sekä maa- ja metsätalousministeriö olivat nimittäneet Suomesta viisi edustajaa, jotka olivat valmistelleet maaraaporttia ja osallistuivat työryhmäkeskusteluissa sekä ihmisten että eläinten lääkintään ja hoitoon liittyviin resistenssikeskusteluihin.

Ensimmäisen päivän yleisistunnossa päivitettiin kuulijoiden tiedot mikrobilääke-resistenssin epidemiologiasta, suunnasta ja seuraamuksista lääketieteessä ja eläinlääketieteessä. Sitten valotettiin perusteellisesti EU:n, Maailman terveysjärjestön (WHO), Kansainvälisen eläintautiviraston (OIE) ja eurooppalaisten lääketeollisuusliittojen (EFPIA ja FEDESA) aloitteita mikrobien uhan torjumiseksi.

Kyseessä on vakava ja laaja ongelma, esimerkiksi tuberkuloosilääke-

keresistenssi on lisääntynyt 2 %:sta 37 %:iin. Antibioottien käyttö avohoidossa on suurinta Ranskassa, Espanjassa, Portugalissa ja Belgiassa, joissa se on yli neljä kertaa suurempaa kuin vähiten käytävissä maissa, Hollannissa ja Tanskassa. Antibioottien käyttö voi valikoida kaikissa ekosysteemeissä resistenttejä bakteereja. EU:ssa mikrobilääke-resistenssin syntyminen ja leviämisen torjuminen on kansanterveysalan keskeisiä tavoitteita. Komissio on määritellyt yhteisön strategian vähentämään resistenssin kehittymiseen liittyviä uhkia. Yhteisöön on perustettu mm. mikrobilääke-resistenssin seurantaverkostoja (kuten EARSS, Enter-Net ja Euro-TB).

Mikrobilääkkeiden valmisteyhteenvedoja terävöittämällä voidaan vähentää näiden lääkkeiden tarpeetonta ja epäasianmukaista käyttöä. Kansalliset viranomaiset ja EMEA pohtivat erilaisten käyttöaiheiden, annosten ja hoitoaikojen aiheuttamia ongelmia. Kaikissa jäsenvaltioissa mikrobilääkkeiden pitäisi olla reseptilääkkeitä – mutta miten kaikki saataisiin noudattamaan reseptiehtoa? Aloitteita ja toimintaa on runsaasti eri tahoilla. Teollisuusliittojen aktiviteetteja kuvaavat kalvosulkeiset olivat ylimitoitettuja, jos vertaamme niitä vaikeuksiin, joita viranomaiset kohtaavat vaatiessaan perusteltuja valmisteyhteenvedojen päivityksiä resistenssitilanteiden mu-

kaan, rajoituksia aikoinaan liian laajoina myönnettyihin käyttöaiheisiin tai valmisteyhteenvedojen harmonisointia.

Työryhmäkeskusteluissa käsiteltiin koordinoitua monitieteisiä toimia mikrobilääke-resistenssin torjumiseksi, resistenssitilanteen seuranta ja raportointia, mikrobilääkkeiden käytön valvontaa sekä mikrobilääkkeiden harkitun käytön vakiinnuttamista. Jokaista aihetta käsiteltiin sekä ihmis- että eläinkäytön kannalta. EU:n ja WHO:n yhteistyö ei liene aina sujunut parhaalla tavalla. Useissa maissa kaivattiin jonkinlaista lisärahoitusta kehitys- ja toimeenpanosuunnitelmiin.

Lääkekulutuksen seuranta on alun perin suunniteltu palvelemaan lääkekaupan valvontaa ja korvattavuutta eikä niinkään mikrobilääkkeiden käytön seuranta.

Yhteiseen päämäärään pyrittäessä tarvitaan koordinoitua toimintaa viranomaisilta, asiantuntijoilta, lääkkeen määrääjiltä, lasten vanhemmilta, potilailta, kuluttajilta, eläinten omistajilta ja teollisuusyrittäjiltä. Lääkkeen määrääjät yleensä puuttuvat näistä kokouksista; informaatiotekninen tuki ja palaute esimerkiksi älykkäissä reseptikirjoitusohjelmissa, ovat tärkeitä linjauksen- ja suositusviestien välittämiseksi mutta myös tilastoinnissa. Tutkimusinvestoinnin kohteita voisivat olla infektioiden hallinta ja diagnos-

tiset testit erottamaan bakteeri-infektiot virusinfektioista. Lääkekorvauskäytännöt suosivat yleensä hoitoa eikä spesifistä ja lyhyellä tähtämällä kallista diagnostiikkaa. Hyödyllistä olisi, jos kaikki uudet mikrobilääkkeet saisivat myyntiluvan vain keskitetyn menettelyn kautta, vanhojen lääkkeiden valmisteyhteenvetoja harmonisoidaisiin, resistenssitiedot päivitetäisiin ja arvioijat pitäisivät yhteisiä kokouksia.

Uskoisin, että suomalaisilla oli kokouksessa suhteellisen rauhallinen olo, koska meillä on tehty asiaa paljon. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Akatemia järjestivät vuonna 1997 konsensuskokouksen antibioottiresistenssistä ja suomalaiset osallistuivat aktiivisesti Kööpenhaminan kokoukseen 1998. Laaja-alainen työryhmä on tehnyt 1999–2000 selvityksen ja kehittämisehdotukset bakteerien lääkeresistenssin torjumiseksi ja mikrobilääkepolitiikan kehittämiseksi sosiaali- ja terveysministeriön ja maa- ja metsätalousministeriön hallinnonaloilla (STM Työryhmämuistioita 2000:4). EELA ja FiRe-verkosto ovat seuranneet ja raportoineet (FINRES) resistenssitilannetta jo pitkään. Suomen lääkekulutusta on tilastoitu jo 25 vuotta, ja eläimille käytetyistä mikrobilääkkeistä näitä tietoja on julkaistu muutaman viime vuoden aikana.

MIKSTRA-ohjelma on tuottanut tietoja avohoidon infektioiden optimaalisen diagnostiikan ja hoidon kehittämiseksi. Siinä on kerätty mm. indikaatiopohjaisia käyttölukuja, toteutettu hoitokäytäntöjen ja infektiopotilaiden asenteiden, odotusten ja hoitokäyttäytymisen kartoitukset ja tehty mittavat koulutusinterventiot MIKSTRA-terveyskeskuksissa. Duodecim ja erikoislääkärijärjestöt ovat tuottaneet Käypä hoito -suosituksia tärkeimpiin avohoidon infektioihin. Lääkelaitos on rajoittanut myyntilupien hakemus- ja uudistamisvaiheissa mikrobilääkkeiden liian laajoja käyttöaiheita tai näyttöön perustumattomia antosuosituksia. Tilastot ja tutkimukset osoittavat, että laaja-alaisilla samanaikaisilla toimenpiteillä mikrobilääkkeiden käyttö on muuttumassa toivottuun suuntaan.

Parhaatkin maat, kuten Suomi, Ruotsi ja Hollanti, ovat kuitenkin vasta alussa. Voitaisiin kuvaannollisesti todeta, että polkupyörä on keksitty, osat suunniteltu ja valmistettu eli kaikki on esitetty jo aikaisemmissa kokouksissa. Nyt pyörä pitää kasata ja ryhtyä polkemaan. Silloin tarvitaan yhteisön strategiaa, lainsäädäntöä, suosituksia ja valvontaa, mutta erityisesti jokaisessa maassa tulee olla pysyvä kansallinen toimintojen koordinointi ja seuranta. Seurannan täytyy merkitä jotakin ja

johtaa johonkin. Aikaisempaan kliiniseen, mikrobiologiseen ja epidemiologiseen puoleen tarvitaan myös IT- ja statistista osaamista. Ehdotettiin myös kansallista resistenssi- ja tartuntatautien vastustamispäivää.

Komissio julkisti pian Visbyn kokouksen jälkeen kaksi merkittävää paperia: Komission tiedonanto mikrobilääkeresistenssin torjuntaa koskevasta yhteisön strategiasta ja Neuvoston suositus mikrobilääkkeiden maltillisesta käytöstä. Kyseiset asiakirjat löytyvät komission kotisivulta (http://europa.eu.int/eur-lex/fi/com/cnc/2001/act333fi01/com2001_0333fi01-02.pdf ja http://europa.eu.int/eur-lex/fi/com/cnc/2001/act333fi01/com2001_0333fi01-01.pdf).

Strategiaa kehitetään neljällä avainalueella: seuranta, ehkäisy, tutkimus ja tuotekehittäminen sekä kansainvälinen yhteistyö.



Jussi Holmalahti
FAT
Farmaseuttinen osasto
Lääkelaitos

Laadukkaita ja edullisia lääkkeitä HIV-infektion hoitoon

HIV/AIDS:in hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden saatavuus on maailmanlaajuinen ongelma, joka koskettaa erityisesti köyhimpiä maita. Mikäli edullisia laadukkaita lääkkeitä ei ole saatavilla, ovat nämä maat usein luovattomien kyseenalaisten toimittajien ja markkinavoimien armoilla. Suurella osalla kehitysmaista ei ole mahdollisuuksia valmistajien tai toimittajien tarkastuksiin, puhumattaakaan lääkevalmisteseen liittyvän dokumentaation systemaattiseen arviointiin. Tässä tilanteessa lääkkeen hinta on liian usein ainoa lääkkeen valinnan kriteeri. Tilannetta on mahdollista helpottaa sopimalla lääkkeiden toimittamisesta kehitysmailla edulliseen hintaan tai auttamalla maita luomaan järjestelmiä lääkevalmistajien laadun varmistamiseksi. Edulliset ja laadukkaat lääkkeet ovat vain osa ongelman ratkaisua. Näiden lisäksi tarvitaan muutosta ihmisten asenteissa ja kehitysmaiden terveydenhuollon koko organisaatiossa.

Laajeneva ongelma

Vuonna 2000 AIDSiin kuoli maailmassa lähes kolme miljoonaa ihmistä, heistä pääosa kehitysmaissa. Samanaikaisesti HI-virustartunnan sai yli viisi miljoonaa uutta potilasta, joista pelkästään Afrikassa lähes neljä miljoonaa. Sairaus on eräs merkittävimmistä terveydellisistä ongelmista Afrikassa ja se on leviämässä nopeasti Itä-Euroopassa ja suuressa osassa Aasiaa. Karibiassa AIDSista on tullut alle 45-vuotiaiden miesten merkittävin kuolinsyy. Taudin leviämisen taustalla on mo-

nia syitä. Liian monessa maassa AIDS, seksi, raiskaukset, naisiin kohdistuva väkivalta ja kondomit ovat aiheita, joista ei vielä kukaan voi puhua julkisesti. Yksin Etelä-Afrikassa HIV-tartunnan on saanut 95 000 alle 15-vuotiasta lasta, joista suurin osa on tyttöjä.

HIViä ja AIDSia ei ole enää mahdollista pitää vain terveysongelmana, vaan kyseessä on maailmanlaajuinen ihmiskunnan kehitystä koskeva ongelma. Uhrien määrän perusteella on oikeutettua puhua kehitysmaista koskevasta kolmannesta maailmansodasta. Useat kehitysmaat ovatkin ottaneet käyttöön poikkeukselliset keinot tämän taistelun voittamiseksi. Lääketeollisuus on perinteisesti toiminut kansainvälisten patenttioikeuksien ja lääkekaupan sopimusten suojassa. Keväällä Etelä-Afrikka ryhtyi taisteluun kansainvälisiä lääkeyrityksiä vastaan; yritysten peruuttaessa Etelä-Afrikan hallitusta vastaan nostetut kanteet, oli sodassa AIDSia vastaan saavutettu ensimmäinen voitto.

Lääkekustannuksista

Säilyttääkseen johtavan asemansa AIDS-läkkeitä valmistavat lääkeyritykset ovat viime kuukausina pudottaneet kehitysmailla tarjottavien lääkkeidensä hintoja jopa 5–10 %:n tasolle siitä, mitä länsimainen potilas joutuu maksamaan vastaavista lääkkeistä. Kehityksen seurauksena HIV/AIDS-potilaan vuodessa tarvitsemien lääkkeiden hinta on laskenut 60 000 markasta 3 000–6 000 markkaan, mutta silti vain pieni osa kehitysmaiden potilaista pystyy

hankkimaan niitä. Kymmenissä kehitysmaissa terveydenhuoltoon käytetään asukasta kohti noin 15–300 markkaa, josta lääkkeiden osuus on vain 7–30 markkaa. AIDS-läkkeet eivät kuitenkaan ole ainoa kehitysmaiden tarvitsema lääkeryhmä, sillä tuberkuloosi ja malaria ovat yhä tappavia tauteja useimmissa kehitysmaissa.

Samanaikaisesti kehitysmaiden aloittaman taistelun rinnalla lääkeyritysten toimintastrategia kehitysmaissa on muuttumassa. Enää ei ole mahdollista myydä ylivertaista lääkettä ylivertaiseen tai hieman alennettuun hintaan. Uusiksi keinoiksi lääkemarkkinoiden pitämiseksi teollistuneiden maiden käsissä on otettu potilaiden ja lääkäreiden tietoisuuden edistäminen. Lääkeyritykset ovat perustaneet erilaisia koulutuskeskuksia yhteistyössä puolueettomien organisaatioiden kanssa ja aloittaneet mm. joidenkin perusterveydenhuoltoon kuuluvien lääkkeiden ilmaisen jakelun. Samalla kehitysmailla pyritään myymään ajatus alkuperäislääkkeestä ja sen paremmuudesta muihin vastaaviin lääkkeisiin verrattuna.

Lääkemarkkinat eriytyvät

Lääkemarkkinat ovat jakautumassa kahtia, teollisuusmaihin ja kehitysmaihin. Lääkeyritykset pelkäävät, että kehitysmaihin toimitettavat halvemmat lääkkeet palaavat teollisuusmaiden maksukykyisille potilaille, rahat vain siirtyvät valmistajalta toimittajalle. Toinen jo osin tänä päivänä toteutunut asia on, että halvat lääkkeet voidaan salakuljet-

taa toiseen, ostokykyisempään kehityksmaahan. Markkinoiden kahtiajakautuminen ja suuret hintaerot luovat paineita rikolliseen toimintaan. Alkuperäislääkkeiden salakuljetukselle on syntyneet markkinat, ja samalla laitton toiminta kasvattaa painetta lääkkeiden hintojen alentamiselle myös teollisuusmaissa.

Lääkkeitä köyhimmille maille

Kehityksmaista köyhimmät ovat lääkkeiden suhteen ulkomaisen avun ja salakuljetuksen armoilla. Eräiksi tärkeimmistä auttamiskanavista on muodostunut Yhdistyneet Kansakunnat (YK) ja sen alaorganisaatiot (UNICEF, WHO ja UNFPA), rahoittajana Maailmanpankki. Nämä alaorganisaatiot muodostivat vuonna 1996 lääkevalmisteita koordinoivan ryhmän (IPC, *Inter-Agency Pharmaceutical Coordination Group*), jonka tarkoituksena on luoda kansainvälisiä toimintatapoja ja käytäntöjä sekä koordinoita niiden siirtämistä mukana oleviin maihin. Eräs IPC:n osa on UNICEFin alainen Supply division. Yksikkö on lääkkeiden laatuun, tuotantoon, viranomais toimintaan ja elintärkeiden lääkkeiden hankkimiseen erikoistunut keskus, joka vastaa alan asiantuntemuksesta UNICEFin sisällä ja muissa YK:n organisaatioissa.

Kööpenhaminassa UNICEFin tiloissa toimiva yksikkö varastoineen toimittaa vuosittain yli 20 miljoonan dollarin edestä lääkevalmisteita. Toiminta tapahtuu Tanskan lääkeviranomaisten valvonnassa ja hyviä lääkkeiden jakelutapoja (GDP) noudattaen. Yksiköllä on myös lupa hankkia, säilyttää ja jakaa psykotrooppisia lääkkeitä ja huumeaineita. Toimintaan liittyy esitarkastusmenettely sopimuksen mukaisille valmistajille ennen niiden hyväksymistä toimittajiksi. Hyväksymiseen kuuluu lääkevalmistajalta vaadittavien Hyvien tuotantotapojen (GMP) arvioiminen WHO:n ohjeiden mukaisesti ja hyväksymistä seuraavat säännölliset tarkastukset. Vuonna 2000 yksikkö järjesti 15 GMP-tarkastusta lääkeyrityksissä Intiassa, Vietnamin ja useissa Euroopan maissa. Eräs osa yksikön toimintaa on työskentely YK:n alaisessa UNAIDS-ohjelmassa, yhdessä UNFPA:n, WHO:n ja Lääkärit ilman rajoja -organisaation

kanssa. Ohjelmassa sen vastuulle on jäänyt lääkkeiden saatavuuteen ja hintoihin liittyvän tietokannan pysyttäminen ja ylläpito kehitysmaiden viranomaisia ja yleishyödyllisiä organisaatioita varten.

Laadukkaita lääkkeitä AIDS:in hoitoon

Syksyllä 2000 UNAIDS, UNICEF, WHO, UNFPA ja Maailmanpankki aloittivat yhteisen projektin, jonka tarkoituksena on löytää HIV/AIDS-potilaille tarvittavia peruslääkkeitä kehitysmaihiin toimitettavaksi. Eräs tärkeä edellytys projektin onnistumiselle on toimittajien sitoutuminen lääkevalmisteiden edulliseen hintaan. Määräaikaan 1. joulukuuta 2000 mennessä 36 lääkeyritystä ilmoitti kiinnostuksensa ohjelmaa kohtaan. Projektiryhmä ei hyväksynyt hakemuksia suoraan vaan katsoi tarpeelliseksi arvioida lääkeval-

Lääkkeen huonosta laadusta seuraava tyytymättömyys kestää pidempään kuin sen halvasta hinnasta saatu tyytyväisyys

misteiden laatuun ja bioekvivalenssiin liittyvät tiedot sekä tarkastaa valmistajat GMP:n noudattamisen suhteen.

Ohjelmasta kiinnostuneita lääkeyrityksiä pyydettiin toimittamaan arviointia varten tarvittava lääkedokumenttaatio toukokuun 2001 loppuun mennessä UNICEFille. Keväällä 2001 WHO kokosi kokoneita arvioijia teollisuusmaiden ja kehitysmaiden lääkevirastoista osallistumaan lääkehakemusten arviointiin.

Arvioijat kokoontuivat kesäkuussa 2001 UNICEFin tiloihin projektin ensimmäiseen arviointivaiheeseen. Projektiin osallistumisesta kiinnostuneet lääkeyritykset olivat lähettäneet dokumentaation 93:sta HIV/AIDS:in tai siihen liittyvien sairauksien hoitoon tarkoitettusta lääkevalmisteesta. Projektiin osallistui arvioijia Kanadasta, Ranskasta, Tanskasta, Virossa, Unkarista, Filippiineiltä ja Zim-

babwesta ja Suomesta. Arviointiprosessia varten arvioijat jaettiin farmaseuttisen laadun osalta kolmen hengen ja bioekvivalenssin osalta kahden hengen ryhmiin, niin että ryhmässä oli edustettuina sekä teollisuus- että kehitysmaita. Kukin ryhmä raportoi omalla vastuullaan olevat hakemukset ja tarkasti toisten raportojen arviot muista lääkevalmisteista. Näin jokaisen arvioijan vastuulle laatuosion suhteen tuli lähes 10 raportointitehtävää ja vastavasti 20 muun ryhmän arviota tarkastettavaksi. Viikon työ määrä oli valtava.

Projektissa arvioitiin kaikkia HIV-infektion hoitoon tarvittavia lääkkeitä. Erityisesti HIV-infektion hoitoon käytettävistä nukleosidi-analogeista mukana olivat stavudiiini, tsidovudiini, lamivudiini, didanosiiini ja tsalsitabiini sisältävät lääkevalmisteet; muista nukleosidianalogeista lukuisat asikloviiri- ja gansikloviirivalmisteet. HIV-proteesin estäjistä arvioitavana oli indinaviiri ja nelfinaviiri, ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjistä nevirapiini. Valmisteita oli lukuisina eri oraalisisä vahvuuksina ja lääkeaineyhdistelminä. Projektin piiriin kuului myös sekalainen valikoima erilaisia antibiootteja (mm. tuberkuloosiin) ja syöpälääkkeitä. Arvioitavat lääkevalmisteet oli valmistettu mm. Euroopassa, Intiassa, Meksikossa, Thaimaassa, Brasiliassa, Chilessä. Lääkevalmisteilta edellytettiin myös voimassaolevaa myyntilupaa.

Ensimmäisen vaiheen aikana kansainvälinen asiantuntijaryhmä arvioi lääkevalmisteiden laatua ja bioekvivalenssia koskeva hakemusdokumentaation. Tämän jälkeen projekti siirtyi toiseen vaiheeseen, jossa kansainvälinen tarkastajaryhmä tarkastaa valmistajien GMP-tilanteen. Projektin ensisijaisena tavoitteena on saada vuoden loppuun mennessä YK:n ja sen alaisten alajärjestöjen käyttöön lista hyväksyttävistä lääketoimittajista ja lääkevalmisteista HIV-potilaan hoitoon.

Etinyyliestradioli ja etonogestreeli

NuvaRing emätinrenkas, Organon NV, Hollanti

Etinyyliestradiolia ja etonogestreelia vapauttavan emätinrenkaan käyttöaiheena on raskauden ehkäisy. Antotapa on ehkäisyvalmisteelle uusi. Teho perustuu jatkuvaan ovulaation estoon kuten yhdistelmäehkäisytablettien. Ehkäisyrenkas asetetaan syvälle emättimeen, sitä käytetään yhtämittaisesti kolmen viikon ajan, jonka jälkeen se poistetaan, ja viikon kuluttua asetetaan uusi renkas. Taukoviikolla tulee tyhjentyminen. Ensimmäinen renkas asetetaan kuukautiskierron 1.–5. päivien aikana, ja ensimmäisen viikon ajan suositellaan vielä estemenetelmän käyttöä lisäehkäisyä. Kun vaihdetaan tähän valmisteeseen tavallisesta yhdistelmätablettien, renkas asetetaan vastaavana päivänä kuin uusi pillerijakso olisi aloitettu. Jatkovasta progestiinihormonista siirryttäessä renkas asetetaan välittömästi kun esim. implantti on poistettu tai minipilleri lopetettu. Tällöinkin suositellaan lisäehkäisyä viikon ajaksi.

Farmakologia

Etinyyliestradioli on yhdistelmäehkäisyvalmisteissa pitkään käytetty steroidi. Etonogestreeli on desogestreelin aktiivi metaboliitti, ns. kolmannen polven progestiini. Yksi ehkäisyrenkas vapauttaa päivässä 15 µg etinyyliestradiolia ja 120 µg etonogestreelia. Steroidit imeytyvät hyvin emättimen limakalvon kautta, jopa tasaisemmin, koska vältetään ensikierron metabolia. Keskimääräinen etinyyliestradiolin seerumipitoisuus on 18 pg/ml, mikä on jonkin verran matalampi mutta tasaisempi kuin tavallisilla yhdistelmätableteilla. Etonogestreelin seerumipitoisuudet,

1500 pg/ml, vastaavat yhdistelmätablettien aikaan saamia pitoisuuksia. Kliinisissä tutkimuksissa sallittiin renkaan poisto enintään kolmen tunnin ajaksi, mikä ei muuttanut steroidipitoisuuksia. NuvaRing-käytön aikana pitoisuudet ovat vielä neljän viikon aikana ehkäisyyn riittävässä tasolla.

Yhteisvaikutukset

Interaktioita on tutkittu hyvin vähän tällä lääke muodolla. Ehkäisytablettien tunnetut interaktiot (hydantoini, barbituraatit, karbamatsipiini, rifampisiini) on edelleen otettava huomioon, sillä etonogestreelin maksa-metabolia on sama riippumatta annostuksesta. Eroa saattaa olla joidenkin antibioottien kohdalla (esim. tetrasykliini), jotka vaikuttavat oraalisten ehkäisyvalmisteiden kohdalla jo mahasuolikanavassa. Emätintulehdusten hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa, mm. mikonatsoli, ei todettu interaktioita.

Teho

Valmisteella on tutkimuksessa todettu samanlainen munarakkulan kasvun sekä ovulaation esto kuin yhdistelmätableteilla, kun mittareina ovat ultraäänitutkimus, estradioli-, progesteroni- ja gonadotropiinipitoisuudet.

Ehkäisytehoa ja turvallisuutta on tutkittu kahdessa monikeskustutkimuksessa, joista toinen on tehty Euroopassa ja toinen USA:ssa. Tutkimukset toteutettiin terveillä, normaalipainoisilla 18–40 vuotiailla naisilla, joilla oli säännöllinen kierto. Yli vuoden pituisiin tutkimuksiin osallistui yli 2 000 naista. Tutkitta-

vista kuudesosa oli yli 35-vuotiaita. Yhteensä analysoitiin 23 297 hoitosykliä (1 786 naisvuotta), ja Pearlin indeksi oli 1,176 (95% CI: 0,728–1,797). Kun laskettiin mukaan vain ne, jotka olivat ohjeen mukaan käyttäneet ehkäisy menetelmää, oli Pearlin indeksi 0,765 (95% CI: 0,367–1,407). Ensimmäinen kuvaa sekä metodin että käyttäjän virhettä, ja jälkimmäinen metodin pettämistä. Pearlin indeksi on vain hiukan korkeampi kuin perinteisillä yhdistelmätableteilla. Paras ehkäisyteho saavutetaan kun rengasta ei poisteta lainkaan kolmen viikon jakson aikana.

Haittavaikutukset

Haitat ovat yhdistelmätablettien kaltaisia lukuun ottamatta emättimen paikallisoireita. 2,4 % naisista lopetti menetelmän käytön renkaaseen liittyvien ongelmien vuoksi: renkas poistui itsekseen, vierasesineen tuntu, haitta yhdynnässä, jne. Papa- ja kolposkopiatutkimuksissa renkaan ei todettu aiheuttaneen haitallisia muutoksia emättimen limakalvoille. Metaboliattutkimuksissa ei nähty merkittäviä kliinisiä muutoksia. Koska näillä käyttäjämäärillä ei ole mahdollista arvioida mikä on NuvaRing käyttöön liittyvä trombiriski, valmisteyhteenvedoon on lisätty yleiset muiden hormonivalmisteiden varoitukset.

Vuotokontrolli oli hyvä, läpäisyvuotoa oli 5–8 %:ssa sykleistä, ja tyhjentyminen vuotoa ei tullut 1,5–3 %:ssa sykleistä. 80 %:lla naisista ei ollut ongelmia renkaan asettamisessa eikä 85 %:lla sen poistamisessa. Naisista 82 % ei todennut mitään haittaa renkaasta yhdynnän aikana.

NuvaRing on etinyyliestradiolia ja etonogestreelia vapauttava emätinrenkas raskauden ehkäisyyn. Menetelmän teho perustuu ovulaation estoon. Renkas asetetaan syvälle emättimeen ja sitä käytetään yhtämittaisesti kolmen viikon ajan, jonka jälkeen taukoviikolla tulee kuukautisvuoto. Oleellista menetelmän tehon ja hyväksyttävyyden kannalta on potilaan saama riittävä ohjaus. Menetelmä ei ehkä tule olemaan raskauden ehkäisyn ensivaihtoehto, mutta tuo joihinkin tilanteisiin tervetulleeseen vaihtoehdon.

Osteogeeninen proteiini-1

Osteogenic Protein 1 Howmedica International 3,5 mg implantaatio-kuiva-aine, susp. varten, Howmedica International S. de R.L., Irlanti

Valmiste sisältää vaikuttavana aineena rekombinanttia ihmisen osteogeenista proteiini-1:ä (rhOP-1), joka tunnetaan myös nimellä Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7) sekä naudan tyyppi I kollageenia (bioresoorboituva tukirakenne). Kylmäkuivattuun valmisteeseen lisätään käyttöä varten steriiliä 0,9% natriumkloridiliuosta, jolloin muodostuu märkää hiekkaa muistuttava massa.

Koska valmisteen vaikutus perustuu oleellisesti rhOP-1:n farmakologiseen vaikutukseen, se on luokiteltu lääkkeeksi. Käyttöaihe on vamman seurauksena syntyneiden, vähintään 9 kuukauden ajan luutumattomina olleiden sääriluun murtumien hoito potilailla, joiden luusto on täysin kehittynyt, tapauksissa joissa aikaisempi omaluusiirre on epäonnistunut tai tapauksissa, joihin omaluusiirteen käyttö ei sovellu. *Lääkevalmistetta saa käyttää vain asianmukaisen koulutuksen saanut kirurgi.*

Farmakologia

rhOP-1 on osteogeeninen kasvutekijä, joka käynnistää luun muodostumisen indusoimalla luuytimeä, periostista ja lihaskudoksesta implantaatiokohtaan kulkeutuneiden mesenkymisolujen erilaistumista kondro- ja osteoblasteiksi. Valmisteesa on liukenematon kollageenimatriksi, jonka tarkoituksena on muodostaa kudoksissa resorboituva tukirakenne luuta muodostaville soluille (osteokonduktio). Muodostuva uudisluu

on eläinmallien perusteella mekaanisesti, radiologisesti ja histologisesti normaalin luun kaltaista.

rhOP-1:n farmakokinetiikkaa ei ole voitu selvittää ihmisessä. Eläinkokeiden perusteella vaikuttavan aineen puoliintumisaika on lyhyt eikä ole odotettavissa, että vaikuttavaa ainetta siirtyisi merkittävää määrää implantaatiokohdasta verenkiertoon.

Teho

Tehoa on tutkittu luutumattomien tibiamurtumien hoidossa verrattuna autologiseen luusiirteeseen. Potilailla oli trauman aiheuttama tibiamurtuma, joka ei ollut luutunut 9 kuukauden kuluessa. Noin 50 % potilaista oli jo aiemmin saanut yhden tai useamman autologisen luusiirteen murtuman luuduttamiseksi, mutta hoito oli epäonnistunut. Murtuman stabilointiin käytettiin ydinnaulausta (lähes yksinomaan lukittavilla nauiloilla). Tutkimuksen päätepiteet olivat röntgenologinen ja kliininen (kivuttomuus, varaaminen) paranemistulos 9 kuukauden kuluttua toimenpiteestä. Kliininen paranemistulos oli samankaltainen rhOP-1- (77 %) ja luusiirteryhmissä (81 %). Sen sijaan röntgenologinen paranemistulos oli rhOP-1-ryhmässä huonompi (68 %) kuin luusiirteryhmässä (79 %).

Koska röntgenologinen paranemistulos oli heikompi, ei valmisteen käyttöä voi suositella ensisijaisena hoitona, ja käyttöaihe on rajattu tapauksiin, joissa hoito luusiirteellä on

epäonnistunut tai luusiirteen käyttö ei tule kyseeseen. Valmisteen etu luusiirteeseen verrattuna on luusiirteen keräämiseen (yleensä suoliluuharjanteesta) liittyvän kirurgisen trauman, kivun ja muiden komplikaatioiden välttäminen. Tehoa ja turvallisuutta muissa murtumissa ei ole osoitettu.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset vastasivat lähinnä kirurgisiin toimenpiteisiin liittyviä ja niiden ilmaantuvuus oli samankaltainen rhOP-1 ja luusiirteryhmissä luukuunottamatta osteomyeliittiä (yleisempi luusiirteryhmässä). Mahdollisesti rhOP-1:n käyttöön liittyneinä ilmoitettiin seuraavia yleisiä (1–10 %) haittoja: punoitus, arkuus, turvotus implantaatiokohdassa, heterotooppinen luutumisen tai myositis ossificans.

Heterotooppinen luutumisen välttämiseksi on käytettävä huolellista tekniikkaa, jotta valmiste saadaan pysymään implantaatiokohdassa. Sekä rhOP-1 että naudan kollageeni aiheuttavat yleisesti vasta-aineiden muodostumista. Mahdollinen immuunivaste on muistettava valmistetta käytettäessä vaikka toistaiseksi ei ole tiedossa yhteyttä valmisteen tehoon tai turvallisuuteen. Käyttö mm. raskauden aikana, autoimmuunisairauksien yhteydessä, patologisissa murtumissa, nikamamurtumissa sekä minkä tahansa tuumorin läheisyydessä on vasta-aiheista.

Lisätietoja valmisteesta (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenvedo) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteesta www.emea.eu.int/index/indexh1.htm

Lääkevalmiste on tarkoitettu vamman seurauksena syntyneiden, vähintään 9 kuukauden ajan luutumattomina olleiden sääriluun murtumien hoitoon potilaille, joiden luusto on täysin kehittynyt, tapauksissa joissa aikaisempi omaluusiirre on epäonnistunut tai tapauksissa, joihin omaluusiirteen käyttö ei sovellu. Sitä ei suositella ensisijaiseksi hoitoksi, koska röntgenologinen paranemistulos on osoittautunut huonommaksi kuin omaluusiirteellä. Etuna on luusiirteen keräämiseen liittyvän kirurgisen trauman, kivun ja muiden komplikaatioiden välttäminen.

Apomorfiinihydrokloridi

Uprima 2 mg ja 3 mg resoribletti, Abbott Laboratories Ltd, Britannia

Apomorfiinihydrokloridia sisältävien resoriblettien käyttöaihe on erektiohäiriöiden hoito (kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio). Jotta valmiste toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio. Valmiste ei ole tarkoitettu naisten käyttöön. Suositeltu aloitusannos on 2 mg (yksi resoribletti kielen alle n. 20 min ennen aiottua yhdyntää). Suurin suositeltu kerta-annos on 3 mg. Vähimmäisaika ennen seuraavaa annosta on 8 tuntia. Vasta-aiheita käytölle ovat mm. yliherkkyys, epästabiili angina pectoris, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, vaikea sydämen vajaatoiminta ja matala verenpaine. Ennen lääkehoidon valitsemista on selvítettävä potilaan sairaushistoria ja tehtävä tarvittavat tutkimukset erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja taustalla olevien syiden selvittämiseksi. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta on otettava huomioon annoksen määräämisessä.

Farmakologia

Apomorfiini on keskushermostoon vaikuttava dopamiinireseptoriagonisti, jota on käytetty Parkinsonin taudin hoitoon. Erektiohäiriöissä sen vaikutuksen katsotaan välittyvän hypotalamuksen kautta edelleen oksitosinergisten mekanismien ja lopulta typpioksidin paikallisvaikutuksen tehostumisen kautta paisuvaiskudokseen. Vaikutus välittyy sentraalisesti

eikä lääkkeen tehoa ole tutkittu tilanteissa, joissa potilaalla on selkädinvarma tai muu neurologinen tila (esim. multipeliskleroosi). Tehoa ei ole myöskään tutkittu prostatektomian jälkeen eikä diabeetikoilla.

Apomorfiini imeytyy nopeasti suuontelosta. Nieltynä lääke on lähes tehoton. Huippupitoisuus veressä kehittyy n. 40–60 minuutissa. Uprimaa ei pidä käyttää yhdessä muiden sentraalisesti vaikuttavien dopamiiniagonistien tai -antagonistien kanssa. Samanaikainen alkoholin nauttiminen lisää hypotension vaaraa. Yhteisvaikutuksia nitraattien kanssa on tutkittu. Merkittävällä osalla (10 %) nitraatteja käyttävistä potilaista esiintyi vasovagaalisia oireita ja huomattavaa verenpaineen laskua suositeltua suurempien apomorfiiniannosten jälkeen. On noudatettava varovaisuutta, jos apomorfiinia määrätään nitraatteja käyttävälle potilaalle.

Teho

Apomorfiinin tehoa erektiohäiriöiden hoidossa on selvitetty vaiheen III tutkimuksissa pääasiassa 2 mg:n tai 3 mg:n kerta-annoksina. Suuremmat annokset (4 mg) lisäsivät selvästi hättävaiikutusten ilmaantuvuutta. Tämän vuoksi suurin kerta-annos on 3 mg, ja seuraavaan annokseen on pidettävä vähintään 8 tunnin väliä.

Upriman ottamisesta erektion alkamiseen kuluva ajan mediaani oli

18–19 minuuttia (luottamusväli 16–21 minuuttia). Suositelluilla annoksilla (2 mg tai 3 mg) apomorfiini oli merkitsevästi lumetta tehokkaampi ensisijaisen tulosmuuttujan (yhdyntään tarvittavaan erektion johtaneiden yhdyntäyritysten osuus) perusteella. Pienemmällä annoksella vaste oli 45 % ja suuremmalla annoksella 50 %. Lumeryhmässä vasteluku oli 30–35%.

Apomorfiinia ei ole verrattu muihin erektiohäiriöiden hoidossa käytettäviin lääkkeisiin. Sen turvallisuudesta ja tehosta yhdistettynä muihin erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettuihin valmisteisiin ei ole tutkimuksia.

Turvallisuus

Yleisimmät hättävaiikutukset (1–10 % potilaista) ovat pahoinvointi, päänsärky ja huimaus. Muita yleisimpiä hättävaiikutuksia ovat mm. haukottelu, nuha, nielutulehdus, uneliaisuus, punastelu, makuhäiriöt ja hikoilu. Äkillistä verenpaineen laskua on havaittu.

Harvoin ilmennyt (< 0,2 % suositellulla annoksella), mutta merkitävä hättävaiikutus on vasovagaalinen oireyhtymä (pyörtyminen). Lähes kaikissa tapauksissa tajunnan menetystä edelsi vaikea pahoinvointi, oksentelu, kalpeus, hikoilu, pyörtäytyminen tai huimaus. Potilaan tulee ennakko-oireiden ilmaantuessa pysyä makuuasennossa.

Apomorfiini on keskushermostoon vaikuttava lääke erektiohäiriöihin. Sen tehoa ei ole verrattu tutkimuksissa muihin erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettuihin valmisteisiin. Käyttö nitraattien kanssa ei ole vasta-aihe, mutta varovaisuutta on noudatettava. Suositetuina annoksina vaste on saavutettu 45–50 %:ssa yhdyntäyrityksistä (lumevaste 30–35 %). Tällä perusteella teho on melko vaatimaton. Tavallisimmat hättävaiikutukset ovat pahoinvointi, päänsärky ja huimaus. Vasovagaalinen reaktio (tajunnan menetys) on mahdollinen.

Milnasipraani

Ixel 25 mg, 50 mg kapseli, Pierre Fabre Pharma Norden AB, Ruotsi

Milnasipraani on serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa estävä masennuslääke, eli se muistuttaa vaikutusmekanismiltaan lähinnä venlafaksiinia ja trisyklisistä masennuslääkkeistä klomipramiinia. Annostus on 50 mg aamuin illoin, haittavaikutusten vähentämiseksi mieluiten aterioiden yhteydessä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annos on 25–50 mg/vrk vajaatoiminnan asteesta riippuen.

Farmakologia

Milnasipraani ei juurikaan sitoudu alfa₁-, histamiini H₁- tai muskariini-reseptoreihin, joiden kautta välittyvät useat trisyklisten masennuslääkkeiden haittavaikutuksista.

Suun kautta otetun milnasipraanin hyötyosuus on noin 85 %. Vakaa tila saavutetaan 2–3 päivässä, eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 8 h. Milnasipraanista metaboloituu 20–30 % pääasiassa glukuronidikongugaation kautta, loppu erittyä muuttumattomana munuaisten kautta. Eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa.

Teho

Tutkimuksissa depression vaikeus määriteltiin HDRS- (*Hamilton depression rating scale*) tai MADRS- (*Montgomery Asberg depression rating scale*) asteikoilla. Hoidon vaste arvioitiin riittäväksi, jos asteikon pistemäärä pieneni vähintään 50 %. Tutkimusten kesto oli yleensä 6–12 viikkoa ja niihin osallistui yhteensä noin 2 500 potilasta. Tehon säilymistä on seurattu kahdessa 6–12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, joissa tauti uusiutui 25 %:lla poti-

laista hoidon aikana.

Plasebovertailuissa milnasipraanin teho erosi lumeen tehosta sitä paremmin, mitä vaikeamman depression hoidosta oli kysymys. Lievässä depressiossa vaste saavutettiin lumeellä noin 40 %:lla ja milnasipraanilla noin 60 %:lla potilaista, vaikeammassa depressiossa lumeellä 35 %:lla ja milnasipraanilla 70 %:lla hoidetuista.

Vertailulääke imipramiini 150 mg osoittautui samanveroiseksi kuin milnasipraani 100 mg. Klomipramiini 150 mg oli yhdessä tutkimuksessa milnasipraania tehokkaampi (klomipramiivaste 70 %:lla, milnasipraanivaste 51 %:lla), toisessa klomipramiini-milnasipraanivertailussa ei todettu merkitsevää eroa. Milnasipraanilla saavutettiin vaste useammin kuin 200 mg:lla fluvoksamiinia tai 20 mg:lla fluoksetiinia, mutta ero oli tilastollisesti merkitsevää vain jos SSRI-lääkkeillä saadut tulokset yhdistettiin yhdeksi aineistoksi.

Yhteisvaikutukset

MAO-B-estäjien (selegiliini) ja milnasipraanin samanaikaiseen käyttöön liittyy kohtauksellisen hypertension riski, mistä syystä selegiliinin käytön jälkeen täytyy pitää kahden viikon tauko ennen milnasipraanin aloittamista ja milnasipraanin jälkeen ainakin viikon tauko ennen selegiliinin käytön aloittamista.

Migreenilääkkeinä käytettyjen 5HT₁-agonistien (triptaanit) ja milnasipraanin yhteiskäytössä serotonergiset vaikutukset voimistuvat, mikä voi johtaa verenpaineen nousuun tai sepelvaltimoiden supistumiseen. Myös näiden lääkitysten välillä tulee pitää viikon tauko.

Serotoniinioireyhtymän riski on hyvä muistaa käytettäessä mm. tramadolia tai litiumia samanaikaisesti milnasipraanin kanssa.

Digoksiinin hemodynaamiset vaikutukset voivat voimistua, erityisesti jos se annetaan parenteraalisesti.

Adrenaliinin ja noradrenaliinin käyttöön milnasipraania käyttävillä liittyy hypertension ja rytmihäiriöiden riski, joten esim. puudutekäytössä tulee ottaa huomioon valmisteyhteenvedossa mainittu annostusrajoitus.

Haittavaikutukset

Haitat on arvioitu noin 3 400 milnasipraanilla hoidetun potilaan aineistosta, jossa naisia oli 70 % ja yli 65-vuotiaita 13 %.

Milnasipraani oli paremmin siedetty kuin tyypillisesti antikolinergisia haittavaikutuksia aiheuttava imipramiini ja samanveroinen kuin SSRI-lääkkeet. Kuten tavallista, haitat olivat vaikeimmillaan hoidon alussa. Suun kuivuminen, ummetus ja vapina olivat tavallisimmat haitat. Myös huimausta, hikoilua, ahdistuneisuutta, kuumia aaltoja ja dysuriaa esiintyi enemmän milnasipraanin hoidon aikana kuin lumeryhmässä. Erityisesti sydän- ja verisuonitauteja sairastavilla voi esiintyä verenpaineen muutoksia tai sydämentykytystä. Noin 5–10 % milnasipraanilla hoidetuista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten takia (vanhemmat potilaat useammin kuin nuoret tai keski-ikäiset potilaat).

Etenkin hoidon alussa voi esiintyä ahdistuneisuutta, unettomuutta ja hermostuneisuutta, joiden hoitamiseen saatetaan tarvita rauhoittavaa lääkitystä.

Milnasipraanilla saavutettiin vaste keskimäärin 50–65 %:lla hoidetuista, mikä vastaa muilla masennuslääkkeillä saatuja tuloksia, samoin kuin vaikutuksen alkaminen muutaman viikon kuluessa hoidon alusta. Milnasipraani on masennuksen hoidossa yksi vaihtoehto muiden lääkehoitojen rinnalla.

Statiinit, myalgia ja rbdomyolyysi Suomessa

Jo statiinien tullessa kliiniseen käyttöön tiedettiin, että ne voivat harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa lihaskipuja, myopatiaa ja jopa rbdomyolyysiä. Tämän haittavaikutuksen on epäilty ainakin osittain liittyvän ubikinonin puutokseen, joka syntyy, kun sitä elimistössä kuljettava LDL vähenee statiinihoidon aikana. Myopatian esiintymistiheydestä esiintyy hyvin vaihtelevia lukuja: potilasaineistoista, lääkkeestä ja sen annoksesta sekä diagnoosikriteereistä riippuen arviot vaihtelevat välillä 1:2 000-3 000 – 1:100 000 hoitovuotta. Muista lipidilääkkeistä fibraattien tiedetään myös aiheuttavan samanlaisia lihashaittoja, ja fibraattien ja statiinien yhteiskäyttö on todettu tässä suhteessa erityisen riskialttiiksi.

Suomessa on statiinien käytön yhteydessä haittavaikutusrekisteriin raportoitu vuodesta 1988 alkaen yhteensä 62 myalgiaa, kreatiinikinaasin (S-CK) nousua tai rbdomyolyysiä (taulukko). Lihashaittojen osuus kunkin lääkeaineen kokonaisilmoitusmäärästä vaihtelee 20 ja 43 %:n välillä, joten tässä aineistossa ei yksittäisillä statiineilla näytä olevan merkittäviä eroja. Serivastatiinista on vähäisen käytön ja pienen ilmoitusmäärän takia ennen aikaista sanaa mitään.

Rbdomyolyysitapauksia on statiinien käytön yhteydessä raportoitu neljä:

Potilas 1 on 54-vuotias nainen, jonka hyperkolesterolemialääkityksenä oli lovastatiinia 80 mg/yrk. Potilas sai kynsisienen hoitoon itrakonatsolia 200 mg/yrk, ja kahden viikon kuluttua alkoivat lihaskivut, väsymys ja virtsa muuttui tummaksi. S-CK oli korkeimmillaan 18 770 U/ml.

Potilas 2 on 66-vuotias nainen, jolle oli aiemmin aloitettuun betsafibraattilääkitykseen (800 mg/yrk) lisätty 20 mg/yrk pravastatiinia. Useiden kuukausien kuluttua alkoi voimattomuus ja kipu alaraajoissa, S-CK oli 10 240 U/ml.

Potilas 3 on 52-vuotias mies, jolla oli aiemmin ollut membranoosin glomerulonefriitin lääkitymisenä siklosporiini. Hyperkolesterolemialääkityksenä oli käytössä simvastatiini 80 mg/yrk. Siklosporiinin uudelleen aloittamisen jälkeen kehittyi kuu-

kauden kuluessa lihaskipuja ja heikkoutta, S-CK oli 196 000 U/ml.

Potilas 4 on 51-vuotias diabetesta sairastava nainen, joka sai simvastatiinia annoksella 80 mg/yrk. Kuukauden kuluessa kehittyivät jalkakivut, S-CK oli 57 000 U/ml.

Interaktioiden merkitystä rbdomyolyysin riskitekijänä korostaa se, että yllä kuvatuissa tapauksissa vain yhdessä statiinilääkitys on yksin ollut epäiltynä. Ensimmäisessä tapauksessa kyseessä on farmakokineettinen yhteisvaikutus, jossa itrakonatsoli on nostanut lovastatiinin pitoisuuden liian korkeaksi estämällä sen metaboliaa. Betsafibraatilla taas on itsellään lihaksiin kohdistuvaa haitallista vaikutusta statiinien tapaan. Kolmannessa tapauksessa mekanismeja voi olla useita: munuaisten vajaatoiminnan on sellaisenaankin katsottu altistavan kolesterolilääkkeiden aiheuttamalle rbdomyolyysille, ja siklosporiini voi lisäksi nostaa simvastatiinin pitoisuutta.

Lääke	Ilmoituksia yhteensä	Myalgia/CK-nousu	Rbdomyolyysi
Simvastatiini	38	11	2
Lovastatiini	57	20	1
Pravastatiini	5	1	1
Fluvastatiini	42	18	0
Atorvastatiini	41	8	0
Servastatiini	3	0	0

Serivastatiini ja rbdomyolyysi

Serivastatiinin (Lipobay®) turvallisuusseurannassa on eri puolilla maailmaa todettu vakavien rbdomyolyysireaktioiden lisääntymisen. Rbdomyolyysiä ilmenee harvinaisena haittavaikutuksena kaikilla HMG-CoA reduktasientsyymiä estävillä lääkkeillä, mukaan lukien statiinit ja fibraatit. Noin puolet edellä mainituista serivastatiinia käyttäneistä rbdomyolyysipotilaista oli käyttänyt samanaikaisesti gemfibrotsiilia (Gevilon®, Lopid®) veren rasvapitoisuuden alentamiseen. Lääkelaitos yhdessä EU:n lääketurvallisuusviranomaisen kanssa on tiukentanut Lipobayn® valmisteyhteenvetoa kieltämällä serivastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön. Potilailta, jotka saavat samanaikaista hoitoa, tulee toisen lääkkeen käyttö lopettaa. Serivastatiinin enimmäisannos on 400 µg vuorokaudessa.

Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos he havaitsevat ennen kokemattomia lihaskipuja tai lihassheikkoutta. Serivastatiinihoito on lopetettava, jos seerumin kreatiniinikinaasin (S-CK) tason todetaan merkittävästi nousseen, jos potilaalla epäillään myopatiaa tai jos hänelle tehdään myopatiadiagnoosi.

Varsinainen rbdomyolyysireaktio, johon kuuluvat lihaskivut, lihasten voimattomuus, myoglobinemia, myoglobinuria ja äkillinen munuaisten vajaatoiminta, saattaa erittäin harvinaisissa tapauksissa päättyä kuolemaan.

Myyntiluvan haltija on vetänyt serivastatiinin toistaiseksi kaupasta.

Lääkekulutus Pohjoismaissa

Pohjoismaisen Ministerineuvoston alainen Nomesko (*Nordisk Medicinalstatistisk Komité*) julkaisee vuosittain Pohjoismaiden terveydenhuoltoon liittyviä tilastoja esittelevän kirjan. Tämän vuoden kirjassa on osatemana pohjoismainen lääkekulutus. Lääkelaitos on ollut Suomesta mukana tuottamassa kyseistä osiota, josta tässä esitellään muutamia havaintoja.

Kulutus on laskettu jakamalla tukkumyyntitilastoista saatu lääkeaineen kokonaiskulutus kyseisen lääkkeen kansainvälisesti määritellyllä teoreettisella vuorokausianoksella (DDD, *defined daily dose*)

ja suhteuttamalla saatu luku tuhatta asukasta ja vuorokautta kohden. Näin ollen esimerkiksi 10 DDD/1 000 as/vrk kertoo että 10 asukasta tuhannesta eli 1 prosentti väestöstä on teoriassa käyttänyt kyseistä lääkettä päivittäin vuorokausianoksen verran.

Sydän- ja verisuonitautien lääkehoito muodostaa rahallisesti lasketuna suurimman ryhmän Norjassa ja Suomessa (taulukko 1). Lähes yhtä paljon myydään keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä, jotka Islannissa, Ruotsissa ja Tanskassa ovat suurin ryhmä.

Eniten käytetyt lääkkeineet

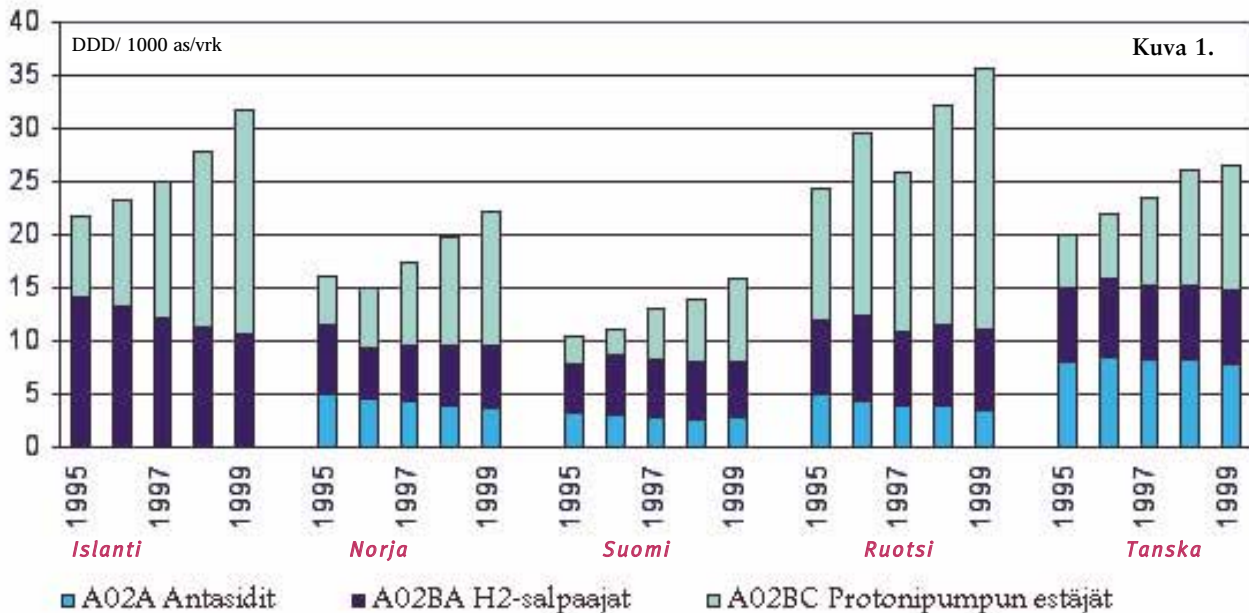
Ainoastaan furosemidi kuuluu jokaisessa Pohjoismaassa kymmenen määrällisesti eniten käytetyn lääkeaineen joukkoon. Verisuonitukosten ehkäisyyn käytetty asetyylisalisyylihappo (ASA) ja enalapriili ovat listalla neljässä maassa, mutta muiden lääkeaineiden kohdalla on enemmän hajontaa. Jokaisen maan listalla on lääkeaineita, jotka esiintyvät vain kyseisen maan Kymmenen kärjessä -listalla: Islannissa atenololi, flunitratsepaami ja diklofenaakki, Norjassa ksylometatsoliini, Suomessa tsopikloni ja tematsepaami, Ruotsissa laktuloosi, isosor-

Taulukko 1. Suurimpien lääkekulutusryhmien myynnin prosentuaalinen osuus koko lääkemyynnistä

ATC-luokka	Islanti	Norja	Suomi	Ruotsi	Tanska
A Ruoansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	11,3	12,4	13,2	17,0	11,7
C Sydän- ja verisuonitautien lääkkeet	11,8	21,1	17,9	15,0	14,2
N Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	27,3	19,1	16,4	19,0	26,0
R Hengityselinten sairauksien lääkkeet	9,5	12,8	9,3	8,0	11,7

Taulukko 2. Kymmenen eniten käytettyä lääkeainetta määrällisesti laskettuina (DDD)

Islanti	Norja	Suomi	Ruotsi	Tanska
Hydroklooritiatsidi + kaliumia säästävä diureetti	ASA (aggreg. esto)	ASA (aggreg. esto)	Furosemidi	Furosemidi
Atenololi	Natriumfluoridi	Enalapriili	ASA (aggreg. esto)	Parasetamoli
Estradioli	Furosemidi	Ibuprofeeni	Natriumfluoridi	ASA (aggreg. esto)
Furosemidi	Levonorgestreeli + estrogeeni	Estradioli	Parasetamoli	Bendroflumitiatsidi + kalium
Flunitratsepaami	Simvastatiini	Furosemidi	Laktuloosi	Gestodeeni + estrogeeni
Enalapriili	Amlodipiini	Tsopikloni	Omepratsoli	Amlodipiini
Levotyroksiini	Enalapriili	Natriumfluoridi	Enalapriili	ASA-yhdistelmävalm.
Simvastatiini	Parasetamoli	Gestodeeni + estrogeeni	Levotyroksiini	Ibuprofeeni
Diklofenaakki	Levotyroksiini	Hydroklooritiatsidi + kaliumia säästävä diureetti	Isosorbidi-mononitraatti	Budesonidi
Omepratsoli	Ksylometatsoliini	Tematsepaami	Sitalopraami	Kalium



bidimononitraatti ja sitalopraami, Tanskassa bendroflumitiatsidi + kalium, ASA-yhdistelmävalmisteet, budesonidi ja kalium (taulukko 2).

DDD-lukuina laskettaessa kymmenen eniten myydyin lääkkeen osuus kokonaismyynnistä on Norjassa, Suomessa ja Ruotsissa 26 %, Islannissa 23 % ja Tanskassa 29 %. Rahassa laskettuna näiden lääkkeiden osuus myynnistä on paljon pienempi: Suomessa 7 % ja muissa Pohjoismaissa 11–12 %, eli eniten käytetyt lääkkeet ovat enimmäkseen vanhoja ja suhteellisen halpoja lääkkeitä.

Laskettaessa lääkekulutusta rahassa saadaan hyvin erilainen Kymmenen kärjessä -lista. Omepratsoli, simvastatiini ja sitalopraami löytyvät kaikkien maiden listoilta. Ruot-

issa laihdutuslääke orlistaatti ja Tanskassa ja Islannissa tupakan vie-roitukseen käytetty nikotiini ovat päässeet rahallisesti eniten myytyjen lääkkeiden joukkoon.

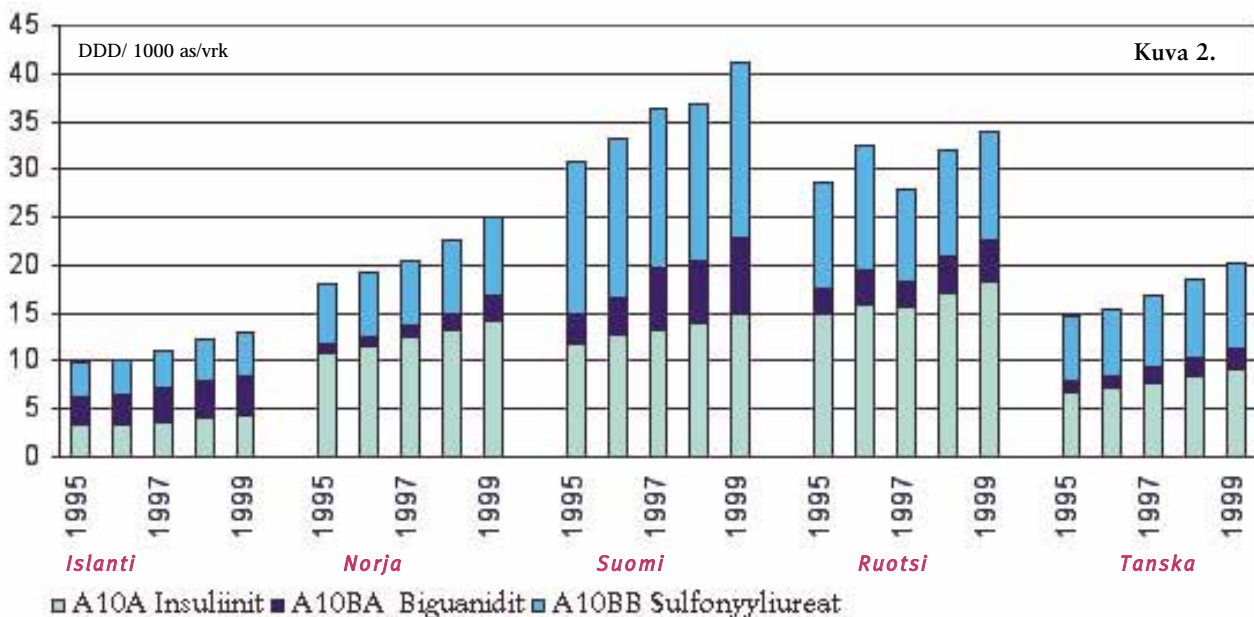
Ruoansulatuskanavan sairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet

Antasidien käyttö on vähentynyt kaikissa maissa samalla kun H₂-salpaajien ja protonipumpun estäjien käyttö on lisääntynyt. Viimeksi mainittujen kulutus on kasvanut nopeimmin Ruotsissa ja Islannissa, Suomessa käyttö on vähäisintä (kuva 1). Ruotsin ja Suomen kulutusluvuista tosin puuttuu helikobakteerin häätöön käytettyjen yhdistelmäpakkausten myynti.

Lihavuuden hoitoon käytettävien lääkeaineiden kulutus on lisääntynyt vuosina 1995–1999 etenkin Ruotsissa, missä orlistaatti kuului korvattaviin lääkkeisiin vuoteen 2001 saakka. Vuonna 1999 tämän ryhmän lääkkeiden kulutus oli Islannissa 0,5, Norjassa 0, Suomessa 0,4, Ruotsissa 5,5 ja Tanskassa 1,4 DDD/1 000 as/vrk.

Diabeteslääkkeet

Diabeteslääkkeiden kulutus vaihtelee suuresti maasta toiseen, mutta lisääntyy tasaisesti kaikkialla. Oraalisten diabeteslääkkeiden kulutus on selvästi suurinta Suomessa – missä väestö on lihavinta – ja vähäisintä Islannissa (kuva 2).



Taulukko 3. Eräiden verenpainelääkkeiden kulutus vuonna 1999 (DDD/1 000 as/vrk)

ATC-luokka	Islanti	Norja	Suomi	Ruotsi	Tanska
Co3A, tiatsidit yksin	8,3	2,8	4,0	9,5	37,7
Co3C, loop-diureetit	21,9	30,7	26,2	55,8	53,8
Co3E, tiatsidi + kaliumia säästävä diureetti	28,0	6,3	28,3	8,1	7,8
Co7, beetasalpaajat	38,1	31,8	54,7	42,6	18,7
Co8, kalsiuminestäjät	26,0	40,2	35,1	33,0	35,7
Co9A, ACE:n estäjät	26,8	37,9	43,0	39,4	27,0
Co9B, ACE:n estäjäyhdistelmävalmisteet	0,0	6,0	10,4	1,3	1,5
Co9CA angiotensiini-II-antagonistit	9,2	11,8	5,3	7,2	8,9

Sydän- ja verisuonitautien lääkkeet

Diureettien käyttö on hyvin erilaista eri Pohjoismaissa, kuten taulukon 3 kulutusluvuista näkyy. Ruotsissa ja Tanskassa käytetään furosemidin kaltaisia voimakkaita diureetteja yli kaksi kertaa enemmän kuin Suomessa ja Islannissa. Tiatsidien käyttö on vähäistä Norjassa ja Ruotsissa. Tanskassa tiatsideja käytetään pääasiassa yksinään, mutta Suomessa ja Islannissa yhdessä kaliumia säästävien diureettien kanssa.

Beetasalpaajia käytetään selvästi eniten Suomessa. Kalsiuminestäjiä käytetään eniten Norjassa ja vähiten Islannissa. ACE:n estäjien kulutus on kaikkialla lisääntynyt viime vuosina, mutta Suomessa niitä ja ACE:n estäjän ja diureetin yhdistelmiä käytetään eniten. Tämä ei kui-

Taulukko 4. Statiinien kulutus 1995–1999 (DDD/1 000 as/vrk)

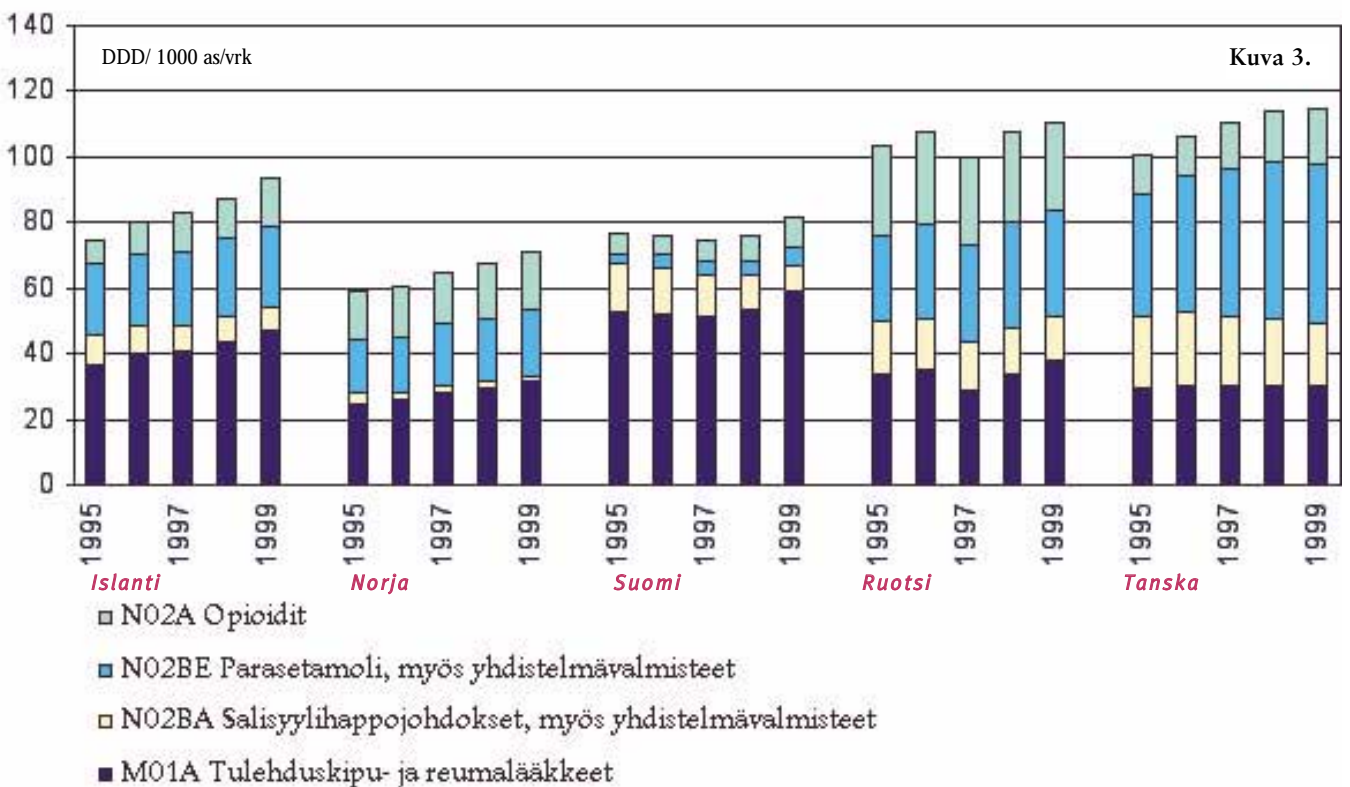
	Islanti	Norja	Suomi	Ruotsi	Tanska
1995	6,2	11,1	5,7	8,0	3,1
1996	9,1	18,4	8,5	12,8	4,4
1997	12,5	27,1	12,0	13,7	6,1
1998	17,2	37,8	15,8	19,6	8,5
1999	24,6	49,1	23,2	27,0	12,1

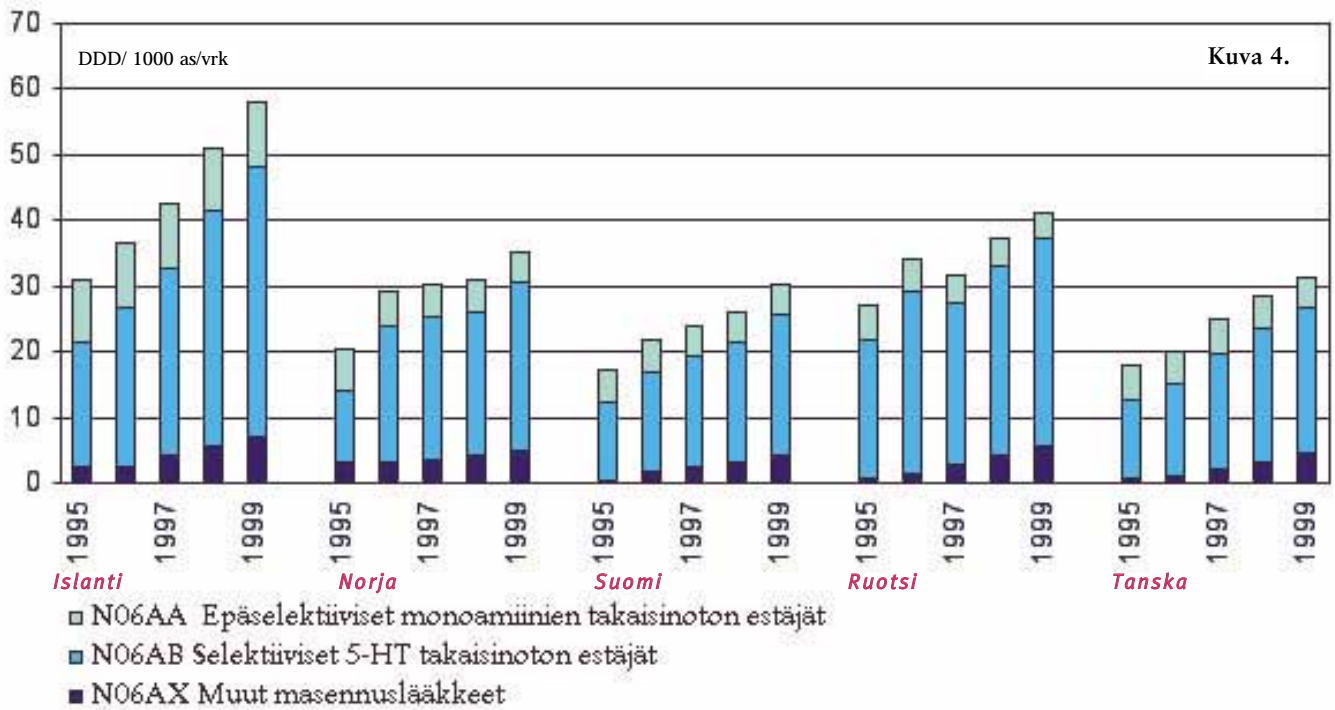
tenkaan tarkoita, että kaikki uudet lääkkeet saivat ensimmäisinä jalansijaa Suomessa, sillä angiotensiini-II-antagonistien kulutus on ollut Suomessa Pohjoismaiden pienintä.

Statiinien käyttö on viime vuosina lisääntynyt jyrkästi kaikissa Pohjoismaissa. Norjassa kulutus on noin kaksinkertainen Islannin, Suomen ja Ruotsin kulutukseen verrattuna (taulukko 4). Tanskan muita vähäisempi kulutus johtunee osittain siitä, että statiinit hyväksyttiin lääkekorvauksen piiriin vasta 1998.

Kipulääkkeet

Vain Norjassa käytetään kipulääkkeitä vähemmän kuin Suomessa (kuva 3). Meillä käytetään enemmän tulehduskipulääkkeitä mutta selvästi vähemmän opioideja ja parasetamolia kuin muissa maissa. Ruotsissa opioidikulutus on noin kolminkertaista verrattuna Suomeen ja kaksinkertaista verrattuna muihin Pohjoismaihin. Pohjoismaisen kipulääkekäytännön suuria eroja on vastikään pohdittu myös Lääkärilehdessä (Huupponen ym. 17: 2001, 1905 - 1908).





Masennuslääkkeet, anksiolyytit ja unilääkkeet

Masennuslääkkeiden käyttö on Islannissa kaksinkertaista muihin maihin verrattuna. Kulutus on vähäisintä Tanskassa ja Suomessa (kuva 4). Ryhmään N06AX kuuluvat mm. mianseriini, tratsodoni, nefatsodoni, venlafaksiini ja reboksetiini.

Islannissa myös unilääkkeiden kulutus on suurinta, mutta Suomi johtaa ahdistuneisuutta vähentävien anksiolyyttien käytössä (taulukko 5). Ruotsin erikoisuus on propiomatsiinin ja valeriaanan unilääkekäyttö, mikä oli vuonna 1999 yhteensä noin 10 DDD/1 000 as/vrk.

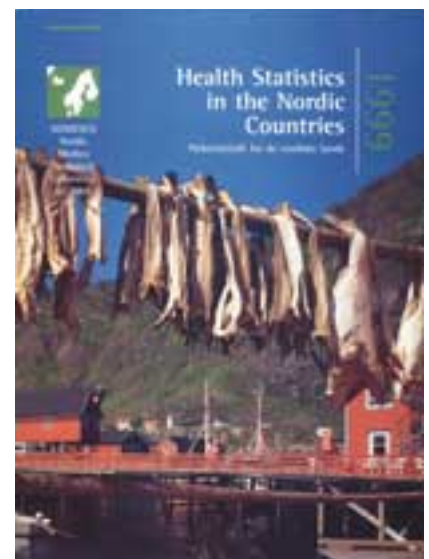
Lääkkeiden kulutuksessa on yllättävän suuria eroja Pohjoismaiden välillä. Jopa Norjan ja Ruotsin käytännöt näyttävät usein poikkeavan toisistaan, vaikka kyseisissä maissa on vuosien ajan laadittu yhteisiä hoitosuosituksia. Antihistamiinien käyttö on tässä viimeinen esimerkki lääkekäytön vaihtelusta, jota tuskin voi selittää ainakaan yksinomaan sairastavuuden eroilla – Tanskan kulutus on noin kolmannes ja Suomen noin puolet Norjan antihistamiinien kulutuksesta (taulukko 6).

Taulukko 5. Anksiolyyttien ja unilääkkeiden kulutus 1999 (DDD/1 000 as/vrk)

	Islanti	Norja	Suomi	Ruotsi	Tanska
Anksiolyytit	24,5	18,8	29,8	16,8	23,4
Unilääkkeet	52,8	30,3	47,3	45,5	33,5

Taulukko 6. Antihistamiinien kulutus 1999 (DDD/1 000 as/vrk)

	Islanti	Norja	Suomi	Ruotsi	Tanska
	21,5	37,0	18,2	23,4	13,4



Julkaisun 61 Health Statistics in the Nordic Countries 1999. NOMESCO, Copenhagen 2001, voi tilata Nomeskon internetsivujen kautta osoitteella <http://www.nom-nos.dk/NOMESCO.HTM>. Julkaisu maksaa 200 Tanskan kruunua.



Juha Nevalainen

YLILÄÄKÄRI

Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -yksikkö

Lääkelaitos

juha.nevalainen@nam.fi

Antti Pihakari

SUUKIRURGIAN YLIHAMMASLÄÄKÄRI, LEUKAKIRURGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI JA SUUKIRURGIAN ERIKOISHAMMASLÄÄKÄRI

Helsingin terveysvirasto

antti.pihakari@fimnet.fi

Hammasimplanttirekisteri

Suomen Hammasimplanttirekisterin synty ja kehittäminen liittyvät monilta osin Suomen Ortopediyhdistyksen 1980 aloittamaan endoproteesirekisteriin. Rekisterin hallinnollinen kehitys on kulkenut Ortopediyhdistyksestä Lääkintöhallituksen ja Stakesin kautta Lääkelaitoksen terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -yksikön ylläpitämäksi valtakunnalliseksi rekisteriksi.

Endoproteesirekisteriä laajennettiin 1.4.1994 siten, että rekisteriin ryhdyttiin keräämään tietoja myös valtakunnassa asennetuista ja poistetuista hammasimplanteista. Edelleen on keskusteltu implanttirekisterin laajentamisen tarpeesta, mutta lopullisia päätöksiä asiasta ei vielä ole.

Yhä enemmän on käyttöön tulossa elimistön toimintoja korvaavia uusia keinoaineita, joiden kaikkia vaikutuksia ei tiedetä. Potilasturvallisuuden takia laaja seuranta olisi tarpeen.

Pitkän perustyön jälkeen etenkin ruotsalainen professori Bränemark edelleen kehitti implanttitutkimuksia ja asensi Ruotsissa ensimmäiset hammasimplantit 1970-luvun alussa. Ensimmäiset hammasimplantit asennettiin Suomessa 1981 Turussa ja Helsingissä. Maailmalla kehitys on ollut erittäin nopeaa ja uusia innovaatioita tulee jatkuvasti lisää sekä menetelmien että materiaalien puolelta. Maailmalla käytössä on jo yli 200 hammasimplanttituotemerkkiä ja tuotemerkkien sisällä on lisäksi suuri valikoima eri tuotetyyppejä. Suomessa on nyt käytössä noin 20 tuotemerkkiä, joista kolme

yleisintä kattaa noin 75 % markkinoista.

Miksi rekisteri?

Hammasimplanttirekisterin perustamiseen johtivat pitkälti samat syyt kuin endoproteesien rekisteröintiin. Kyseessä on nopeasti käyttöön yleistyvä hammashuollon menetelmä, johon liittyy uutta monimutkaista tekniikkaa sekä materiaalien että tuotekehittelyn osalta. Hammasimplantit vaativat käyttäjiltään monenlaista uutta tietoa niin suukirurgiasta, röntgenologiasta, proteetiikasta ja parodontologiastakin. Tämän lisäksi siihen liittyy uutta laboratoriotekniikkaa hammasteknisen työn osalta. Kaikkein tärkein ja vaikein asia on kuitenkin valita oikein ne potilaat, joille uusi, suhteellisen kallis, vaikeakin menetelmä sopii. Menetelmään liittyvät kokonaisriskit täytyy osata arvioida siten, että myös potilas voi hyödyntää ja sisäistää kyseisen tiedon ja pystyy huolehtimaan rahallisestikin arvokkaan purennan hoitamisesta oikein. Kyseessä on ennen kaikkea potilasturvallisuuteen liittyvä asia, joka tähtää potilaan hyvinvoinnin

ja elämänlaadun parantamiseen.

Tuotemerkkikohtaisia tutkimustuloksia ei välttämättä voida yleistää tilanteeseen, jossa implanttien käyttö laajenee koko ammattikuntaa koskevaksi, jolloin tekijäkunta tulee epähomogeenisemmaksi. Ainoastaan laaja, jatkuva seuranta tuo esiin potilasturvallisuuden kannalta tärkeät harvinaiset vaaratilanteet, potilasvahingot ja tuotevirheet, joista yhdelle käyttäjälle ei voi syntyä kokemusta ja tietoa edes koko ammattuurankaan aikana. Rekisteristä on tarkoitus tuottaa käyttäjäkunnalle ajantasaista tietoa hammasimplanttien menestymisestä ja hoidon onnistumisesta. Hammasimplantin tulee säilyttää hyvää toimivuutensa useita kymmeniä vuosia. Edelleenkin implanttien kohdalla ei voida saavuttaa sataprosenttista onnistumista. Niiden kohdalla on mahdollisuus epäonnistua useammassakin kohdassa.

Hammasimplanttirekisteriin on nyt kerätty tiedot 50 000:sta asennetusta hammasimplantista. Tämä on maailmalla ensimmäinen valtakunnallinen rekisteritiedosto. Aineisto on harvinaisen suuri. Myös muissa maissa on kehitteillä on

useitakin laajoja tiedostohankkeita, joista tanskalaisten kansallinen tiedosto valmistunee todennäköisesti seuraavaksi.

Lääkelaitos on voinut osaltaan olla mukana kertomassa ongelmista, jotka liittyvät rekisteritietojen keräämiseen ja käsittelemiseen, ja on ollut mukana auttamassa muita kansallisia rekistereitä. Pohjoismaisella rekisterillä on hyvät onnistumisen edellytykset. Ammattikunta on koulutukseltaan erittäin tasa-arvoista ja terveydenhoitojärjestelmämme tavoittaa potilaat hyvin. Potilaiden asuinpaikan muuttaminen on suhteellisen vähäistä ja jokainen henkilö on tunnistettavissa terveydenhoidon rekisterissä. Vain harvalla maalla on mahdollisuus vastaavaan.

Hammasimplanttien käyttö on lisääntynyt siten, että 1995 rekisteriin saatiin tiedot 3 000:sta hammasimplantista ja vuonna 2000 jo tiedot saatiin jo lähes 10 000:sta implantista noin 5 000:ssa leikkauksessa. Käytetyimmät hammasimplanttimerkit Suomessa ovat ITI (Straumann), Astra ja Bio Care (Brånemark). Kotimaisia valmistajia on kaksi tai nyt oikeastaan kolme ja kaikkiaan tuotemerkkejä on 20. Hammasimplanttituotemerkit ovat pysyneet Suomen markkinoilla suhteellisen kauan, mutta vaihtuvuuteen on varauduttava, sillä myös tuotemerkkikohtaista kehittymistä tapahtuu ja eri osien rakenne muuttuu koko ajan.

Hammasimplanttien pysyvyys

Hammasimplantteja on menetetty kuuden vuoden aikana rekisterin mukaan noin 800 eli 2 % asennetuista implanteista. Erilaiset julkaisut 5–10 vuoden käytön jälkeen ovat kertoneet noin 2–7 % menetyksistä. Näitä aineistoja on vaikea suoraan verrata Lääkelaitoksen tietoihin, koska olosuhteet ovat olleet erilaisia ja tietoa on kerätty eri tavoin. Varovasti voi arvioida, että Suomen tulokset ovat onnistumisen suhteen hyvin vertailukelpoisia muitten maitten tuloksiin. Viime vuosina epäonnistumiset ja komplikaatiot näyttävät prosentuaalisesti vähenevän, mikä kertonee osaamisen lisääntymisestä. Hammasimplanteilla on korvattu kaikenlaisia

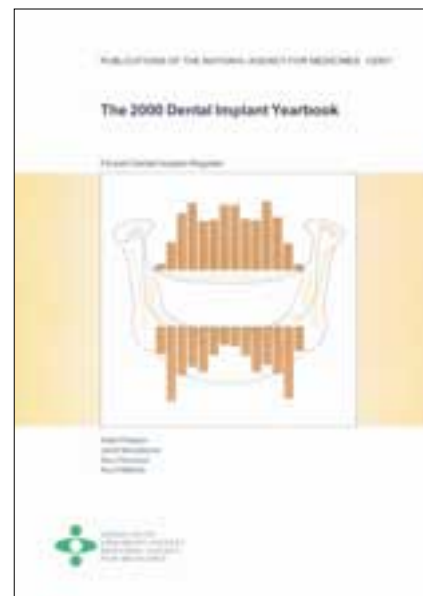
hampaita, ei ainoastaan etualueen hampaita. Yhä enemmän implantteja on asennettu iäkkäämmille potilaille.

Missä implantteja asennetaan?

Hammasimplantteja asennettiin viime vuonna noin 300:lla eri hammaslääkäriasemalla tai sairaalassa. Vain noin 10 % hammasimplanteista asennettiin julkisella sektorilla ja niistäkin noin puolet sairaaloissa. Käytännössä hammasimplanttien asennus keskittyy pitkälti yksityishammaslääkäreiden vastaanotoille. Implanttien asentajia oli 160. Heistä vain 20 teki enemmän kuin 50 hammasimplanttileikkausta vuodessa ja 50 teki vähemmän kuin 5 leikkausta vuodessa, mitä voi pitää riittämättömänä määränä ammattitaidon ylläpitoon. Useat laajat tutkimukset ovat osoittaneet, että yhdeksässä ensimmäisessä leikkauksessa syntyy komplikaatioita selvästi enemmän kuin seuraavissa. Lähitulevaisuudessa jouduttaneen keskustelemaan vakavasti siitä, mikä on se leikkauksen määrä, joka tuottaa riittävästi kokemusta ja taitoa käyttää hammasimplantteja. Jouduttaneen keskustelemaan myös siitä, ketä tai keitä täytyy kuulua hammasimplantteja asentavaan työryhmään, jotta laatukriteerit täytyisivät.

Hammasimplanttien myyntilukujen perusteella arvioituna kaikki implanttileikkauksia tehneet eivät ole muistaneet tehdä ilmoituksia rekisteriin. Hammasimplanttirekisteri ei siis kata kaikkia valtakunnassa asennettuja implantteja.

Rekisterin kannalta olisi keskeistä, että kaikista implanttileikkauksista saataisiin kerätyksi tiedot mahdollisimman ajankohtaisina. Rekisteri on periaatteessa vain niin hyvä kuin tehdyt ilmoitukset.



Lääkelaitoksella on valmistunut hammasimplanttirekisterin tiedoista englanninkielinen julkaisu Suomessa asennetuista ja käytetyistä hammasimplanteista vuosilta 1994–2000, **The 2000 Dental Implant Yearbook**. Julkaisu on luettavissa internetistä osoitteesta www.nam.fi.

Julkaisu on postitettu hammasimplanttileikkauksia tekeville yksiköille, suu- ja leukakirurgieille ja hammasimplanttien maahantuojille ja kotimaisille valmistajille. Lisäkappaleita voi tilata TLT-yksiköstä, puh. (09) 4733 4242. Julkaisu maksaa arvonlisäveroineen 100 mk.

Puutiaisivotulehdusrokotteelle määräaikainen erityislupa

Lääkelaitos on myöntänyt 2.7.2001 määräaikaisen erityisluvan puutiaisivotulehdusrokotteelle: Vaccin mot fästringburen virusencefalit (TBE). Rokotteen valmistaja on Baxter ja maahantuoja ja lääketukkukauppa Kansanterveyslaitos. Päätös määräaikaisesta erityisluvasta tehtiin, kun varmistui, että myyntiluvallisia puutiaisivotulehdusrokotteita ei tuotane kauppaan tänä vuonna. Potilaskohtaisten erityislupien määrä on alkuvuodesta lisääntynyt huomattavasti.

Käytännössä päätös merkitsee sitä, että rokotetta saa nyt apteekista lääkemääräyksellä ilman viiveitä ja turhaa byrokratiaa. Määräaikaisten erityislupien luettelossa oleva valmiste voidaan luovuttaa kulutukseen lääkemääräyksellä tai lääketilauksella. Valmisteen markkinointi tai muu myynnin edistäminen ei ole sallittua.

Puutiaisivotulehdus eli Kumlingen tauti on flaviviruksiin kuuluvan tick-borne-encefaliittiviruksen (TBE) aiheuttama aivotulehdustauti. Virusta kantavia puutiaisia eli punkkeja tavataan koko Euroopan alueella ja Suomessa erityisesti Ahvenanmaan ja Turun saaristossa. Tautia on Suomessa esiintynyt aikaisempina vuosina noin 10 tapaus-ta vuodessa, mutta vuonna 2000 todettiin 41 tapaus-ta, joista osa perinteisen saaristoalueen lisäksi myös Helsingin edustan saaristossa, Merenkurkussa ja kaakkoisrajalla.

Puutiaisivotulehdukseen ei ole tepsivää hoitoa, mutta rokotteen avulla potilaan immuunisuojaa voidaan kohottaa. Rokottaminen on aloitettava jo kevättalvella ja uusittava määräajoin. Paras tapa suojautua punkin puremia vastaan on käyttää heinikossa liikkuessa pitkähihaisia ja -lahkeisia vaatteita sekä hyttyskarkotteita. Rokotteita on suositeltu niille, jotka oleskelevat tai matkustavat virusta levittävien punkkien asuttamille alueille.

Suomessa on syytä noudattaa Kansanterveyslaitoksen antamia rokotusohjeita, jotka löytyvät Rokottajan käsikirjasta tai internetistä KTL:n kotisivuilta http://www.ktl.fi/oppaita/roko/rok_puutiaisivokuume.htm.



Professori Liisa Turakka Euroopan farmakopeakomission puheenjohtajistoon

Lääkelaitoksen farmaseuttisen osaston osastopäällikkö, professori Liisa Turakka valittiin kesäkuussa Strasbourgissa järjestetyssä kokouksessa Euroopan farmakopeakomission toiseksi varapuheenjohtajaksi. Ensimmäiseksi varapuheenjohtajaksi valittiin hollantilainen tohtori D. De Kaste. Puheenjohtajana toimii professori H.G. Kristensen Tanskasta. Puheenjohtajiston toimikausi on kolme vuotta. Puheenjohtajistossa ei ole aikaisemmin ollut suomalaisia.

Euroopan farmakopeakomissio on päättävä elin valmisteltaessa ja hyväksyttäessä lääkkeiden laatuvaatimuksia, jotka julkaistaan Euroopan farmakopeassa. Sen toiminta perustuu vuonna 1964 allekirjoitettuun Euroopan farmakopeaa koskevaan yleissopimukseen, johon Suomi liittyi vuonna 1982 ollen sitä ennen tarkkailijana Euroopan farmakopeakomission kokouksissa vuodesta 1975. Komissiolla on pysyvä sihteeristö Euroopan neuvoston lääkkeiden laatuun liittyviä asioita käsittelevässä yksikössä (*European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM*) Strasbourgissa. Euroopan farmakopeakomissiossa on jäsenenä 27 Euroopan maata sekä yhteisjäsenenä Euroopan unioni. Jäsenten valtuuskuntien lisäksi kokouksiin osallistuu tarkkailijoita myös Euroopan ulkopuolisista maista kuten Australiasta ja Kanadasta.

WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 44

Latinankielinen nimi Latinskt namn	Englanninkielinen nimi Engelskt namn	Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn	Suomenkielinen nimi Finskt namn
Adalimumabum	Adalimumab	Adalimumab	Adalimumabi
Adrogolinum	Adrogoline	Adrogolin	Adrogolidi
Alemcinalum	Alemcinal	Alemcinal	Alemsinaali
Altiniclimum	Altinicine	Altiniklin	Altinikliini
Amiglumidum	Amiglumide	Amiglumid	Amiglumidi
Anisperimusum	Anisperimus	Anisperimus	Anisperimuusi
Ataquimastum	Ataquimast	Atakimast	Atakimasti
Axitiromum	Axitirome	Axitirom	Aksitiromi
Bilastinum	Bilastine	Bilastin	Bilastiini
Binetrakinum	Binetrakin	Binetrakin	Binetrakiini
Cangrelorum	Cangrelor	Kangrelor	Kangrelori
Cetuximabum	Cetuximab	Cetuximab	Setuksimabi
Cilomilastum	Cilomilast	Cilomilast	Silomilasti
Conivaptanum	Conivaptan	Konivaptan	Konivaptaani
Crobenetinum	Crobenetine	Krobenetin	Krobenetiini
Cystinum	Cystine	Cystin	Kystiini
Darusentanum	Darusentan	Darusentan	Darusentaani
Donitriptanum	Donitriptan	Donitriptan	Donitriptaani
Doxercalciferolum	Doxercalciferol	Doxerkalciferol	Dokserkalsiferoli
Emfilerminum	Emfilermin	Emfilermin	Emfilermiini
Emivirinum	Emivirine	Emivirin	Emiviriini
Entecavirum	Entecavir	Entekavir	Entekaviiri
Epitumomabum	Epitumomab	Epitumomab	Epitumomabi
Epratuzumabum	Epratuzumab	Epratuzumab	Epratutsumabi
Eptapironum	Eptapirone	Eptapiron	Eptapironi
Escitalopramum	Escitalopram	Escitalopram	Essitalopraami
Evernimicinum	Evernimicin	Evernimicin	Evernimisiini
Everolimusum	Everolimus	Everolimus	Everolimuusi
Ezlopitantum	Ezlopitant	Ezlopitant	Etslopitantti
Fiduxosinum	Fiduxosin	Fiduxosin	Fiduksosiini
Figopitantum	Figopitant	Figopitant	Figopitantti
Implitapidum	Implitapide	Implitapid	Implitapidi
Irampanelum	Irampanel	Irampanel	Irampaneeli
Irofulvenum	Irofulven	Irofulven	Irofulveeni
Itriglumidum	Itriglumide	Itriglumid	Itriglumidi
Laniceminum	Lanicemine	Lanicemin	Lanisemiini
Lusaperidonum	Lusaperidone	Lusaperidon	Lusaperidoni
Metreleptinum	Metreleptin	Metreleptin	Metreleptiini
Mitumonabi	Mitumonab	Mitumonab	Mitumomabi
Motexafinum	Motexafin	Motexafin	Moteksafiini
Nebostinelum	Nebostinel	Nebostinel	Nebostineeli
Onerceptum	Onercept	Onercept	Onersepti
Pegvisomantum	Pegvisomant	Pegvisomant	Pegvisomantti
Perflexanum	Perflexan	Perflexan	Perfleksaani
Perflutrenum	Perflutren	Perflutren	Perflutreeni
Pinokalantum	Pinokalant	Pinokalant	Pinokalantti
Posaconazolium	Posaconazole	Posakonazol	Posakonatsoli
Prinomastatum	Primomastat	Prinomastat	Prinomastaatti
Pumafentrinum	Pumafentrine	Pumafentrin	Pumafentriini
Relcovaptanum	Relcovaptan	Relkovaptan	Relkovaptaani
Repiferminum	Repifermin	Repifermin	Repifermiini
Resiquimodum	Resiquimod	Resikimod	Resikimodi
Risarestatum	Risarestat	Risarestat	Risarestaatti
Rubitecanum	Rubitecan	Rubitecan	Rubitekaani
Sulamserodum	Sulamserod	Sulamserod	Sulamserodi
Tanomastatum	Tanomastat	Tanomastat	Tanomastaatti
Tebipenemum	Tebipenem	Tebipenem	Tebipeneemi
Tenofovirum	Tenofovir	Tenofovir	Tenofoviiri
Tiplimotidum	Tiplimotide	Tiplimotid	Tiplimotidi
Valrocecidum	Valrocecidum	Valrocecidum	Valrosemiidi
Vardenafili	Vardenafil	Vardenafil	Vardenafili
Vofopitantum	Vofopitant	Vofopitant	Vofopitantti