



Rauhallista joulua ja onnellista uutta vuotta 2009

God jul och gott nytt år 2009

Season's greetings and best wishes for the new year 2009

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Lääkealalla sulateltavaa <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	D – etelän hormoni ja pohjoisen vitamiini <i>Ilari Paakkari</i>
	10	"Kipulaastarit" opioidien annostelussa <i>Eija Kalso</i>
	12	Depottabletin murskaaminen voi johtaa henkeäuhkaavaan yliannostukseen <i>Tiina Karonen</i>
	13	Lääkehaittoja ei käsitelty riittävästi lääke-esittelyissä <i>Kristiina Pellas   Erkki Palva   Taina Mäntyranta   Veli-Pekka Rautava</i>
	17	Ruoan vaikutus lääkeaineiden farmakokinetiikkaan <i>Jari Lilja</i>
<b>Uutta lääkkeitä</b>	20	Ambrisentaani <i>Pirkko Paakkari</i>
<b>Haittavaikutuksista</b>	22	Toistuva anafylaksia hengitystieinfektion yhteydessä <i>Heli Halava   Kaija Lammintausta</i>
	23	Isotretioniinin käyttöön liittyvä raskaudenehkäisyohjelma ja luotettava ehkäisyn tarve <i>Marja-Leena Nurminen</i>
<b>Kasvirohdosvalmisteet</b>	24	Kasvirohdosvalmisteiden turvallisuus <i>Olavi Pelkonen   Anneli Törrönen</i>
	27	Rohdokset haittavaikutusrekisterissä <i>Marja Forsell   Leena Sommarberg</i>
	28	Joulun makuja rohdoksista <i>Sari Koski</i>
<b>Biologiset lääkkeet</b>	31	Kohti yksillöllisempää lääkehoitoa <i>Pia Marttila   Pekka Kurki</i>
<b>Ex tempore</b>	33	Onko tämä lääkeaine tai lääkevalmiste?
	34	<i>Sunset clause</i> -artiklan ensimmäiset vaikutukset
	34	Läaketilasto 2007 ilmestynyt
<b>Eläinlääkkeistä</b>	35	Miksi kaikkia eläirokotteita ei saa käyttöön Suomessa? <i>Tita-Maria Muhonen   Liisa Kaartinen</i>

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

- Ledare** 37 Mycket att smälta i läkemedelsbranschen  
*Hannes Wahlroos*
- 38 Läkemedelsbiverkningar tas inte upp tillräckligt vid läkemedelspresentationer  
*Kristiina Pellas | Erkki Palva | Taina Mäntyranta | Veli-Pekka Rautava*
- 39 Vitamin D – söderns hormon och nordens vitamin  
*Ilari Paakkari*
- Om biverkningar** 40 Krossandet av depotpreparat kan medföra överdos  
*Tiina Karonen*
- 41 Upprepad anafylaxi i samband med luftvägsinfektioner  
*Heli Halava | Kaija Lammintausta*
- 42 Preventivprogrammet i anknytning till isotretinoin-användning och om behovet av tillförlitlig prevention  
*Marja-Leena Nurminen*
- Läkemedel för djur** 43 Varför får inte alla veterinärmedicinska vacciner användas i Finland?  
*Tita-Maria Muhonen | Liisa Kaartinen*

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

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 45 The need for digestibility in the pharmaceutical field  
*Hannes Wahlroos*
- 46 Inadequate discussion of adverse events in drug presentations in Finland  
*Kristiina Pellas | Erkki Palva | Taina Mäntyranta | Veli-Pekka Rautava*
- 47 Vitamin D – Southern hormone and Northern vitamin  
*Ilari Paakkari*
- ADR News** 47 Crushing of depot tablets may cause overdoses  
*Tiina Karonen*
- 48 Recurrent anaphylaxis associated with respiratory infection  
*Heli Halava | Kaija Lammintausta*

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



Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

# Lääkealalla sulateltavaa

Joulun aikaan on tapana puhua kohtuullisesta syömisestä ja juomisesta. Muuten herkkujen nauttimisesta voi tulla ähky ja ruoansulatusvaivoja. Lääkealan uudistuksissakin tulisi pyrkiä kohtuullisuuteen. Muuten lääkeala ei pysty niitä nielemään.

Kuluneen syksyn organisaatiokeskustelujen varjoon on jäänyt monta merkittävää lääkealan uudistushanketta. Ne on toteutettava määrätietoisesti, mutta malttia ja harkintaa tarvitaan. Kokonaisuudet pitää hallita ja sovittaa yhteen. Kaiken tekemisessä yhtä aikaa on kuitenkin myös riskinsä.

Vuosikausia viivästyneen sähköisen lääkemääräyksen, e-reseptin käyttöönotto vuonna 2011 on jo lähellä. Viranomaiset ja alan toimijatahot valmistautuvat toteutukseen. Potilaan, lääkärin ja apteekin kannalta syntyy uudenlainen tilanne, kun henkilön lääkityshistoria ja kokonaislääkitys saadaan potilaan itsensä ja ammattilaisten nähtäville. Lääkemääräyslääketoimitusketjun toimintatavat muuttuvat, keinot päällekkäisten lääkitysten ja yhteensopimattomuuksien estämiseksi paranevat, lääkekäytön tutkimusmahdollisuudet kehittyvät ja reseptiväärennökset vähenevät. Nyt pitäisi varmistaa, että loppumetreillä ei kompastuta yksityiskohtiin, ja että e-reseptillä tavoitellut hyödyt saavutetaan. Toimintatavoissa tulisi päästä aidosti uuteen aikakauteen.

Viitehintauudistusta leimasi kysymys lääkepatenteista. Paljoakaan ei ole keskusteltu muista uudistuksen vaikutuksista, kuten esimerkiksi potilaan informointitarpeen lisääntymisestä lääkärin vastaanotoilla ja apteekeissa. Potilaan pitäisi saada tietää jo lääkettä hänelle määrättäessä, millä perusteilla Kelan korvaus tullaan apteekissa laskemaan. Tässä riittää haastetta niin lääkäreille kuin apteekkien farmaseuttiselle henkilöstöllekin. Uudistukseen liittyy myös taloudellisia haasteita, etenkin lääkeyhtiöille,

lääketukkukaupoille ja apteekeille. Lääkealan kilpailu kiristyy. Toiminnalta vaaditaan taloudellista tehokkuutta, mutta toisaalta toimijatahoilta edellytetään korkeatasoista ammatillisuutta ja velvoitteiden hoitamista. Tässä riittää joulupähkinää purtavaksi.

Syksyn aikana lääkealan ja lääkinnällisten laitteiden toimijatahot ovat saaneet sosiaali- ja terveysministeriöstä lausuttavakseen kaksi merkittävää Lääkelaitoksessa valmisteltua lakiluonnosta. Lääkelain muutokset merkitsivät syrjäseutujen lääkehuollon turvaamisen lisäksi apteekkien verkkopalvelujen käynnistymistä, koneellisen annosjakelutoiminnan tehostumista ja lääkkeiden markkinoinnin nykyistä tiukempia rajoituksia ja avoimuuden lisääntymistä. Tuleva kevät näyttää ehdotusten etenemisvauhdin, mutta edessä ne ovat joka tapauksessa. Uudistusten viivyttely johtaisi lääkealan ongelmien kasaantumiseen.

Lääkinnällisten laitteiden osalta Lääkelaitoksen ehdotuksessa on kysymys paitsi potilasturvallisuuden parantamisesta myös koko nykyisen lainsäädännön uudistamisesta. Alan yritysten, ammattimaisten käyttäjien, terveydenhuollon toimintayksiköiden ja valvojan viranomaisen on kunkin tahollaan sisäistettävä velvoitteensa ja vastuunsa. Lääkinnällisten laitteiden valvonnan EU-kytkentä lisää entisestään rajapintasynergiaa lääkevalvonnan kanssa.

Myös EU:lla on omat herkkunsa. Odotettavissa olevat direktiiviehdotukset lääketurvatoiminnasta, lääkeinformaatiosta ja lääkeväärennösten estämisestä tarjoavat sulateltavaa vielä seuraavanakin jouluna.

Lääkelaitoksen puolesta minulla on ilo toivottaa kaikille lukijoille – alan uudistusvauhdista huolimatta – rauhallista Joulun aikaa.



Ilari Paakkari  
LKT, professori  
Biolääketieteen laitos, farmakologia  
Helsingin yliopisto

## D – etelän hormoni ja pohjoisen vitamiini

Vaikka riisitautia ei enää merkittävästi esiinny kehittyneen terveydenhuollon maissa, on viitteitä siitä, että talvikautena D-vitamiinin saanti on puutteellista maapallon pohjoisten alueiden väestöissä ja että tällä saattaa olla epäedullisia luustoon liittyviä (osteoporoosi) ja liittymättömiä terveysvaikutuksia (MS-tauti, tyyppin I diabetes, verenkierto- ja syöpätaudit). D-vitamiinin laaja-alaiset vaikutukset solutasolla tekevät väestöhavaintoihin perustuvien sairausyhteyksien tarkemman tutkimisen houkuttelevaksi. Vaikka D-vitamiinin riisitaudin estoon tarvittava annos on pieni, on mahdollista, että kokonaisterveyden kannalta D-vitamiinin optimaalinen tarve saattaa olla huomattavasti suurempi.

### D-vitamiinin historiaa

Perinteisesti D-vitamiinilla tarkoitetaan rakenteellisesti samantaisia sekosteroleja, jotka korjaavat lasten riisitautia ja aikuisten osteomalasiaa (taulukko 1). D-vitamiinin löytyminen kalanmaksäöljystä 1920-luvulla, sen synteesin osoittaminen ihmisen ihossa kymmenen vuotta myöhemmin ja munuaisen osoittautuminen kalsitriolin – aktiivin D-vitamiinin – tuotantopaikaksi vuonna 1971 olivat alan tutkimuksen tärkeimpiä havaintoja. Tämän jälkeen keskityttiin selvittämään tämän rasvaliukoisin vitamiinin liika-annoksen haittoja ja etsimään turvallista luustotaudilta suojaavaa annosta. Luusairauden estossa D-vitamiinin päiväannos, 10 µg (400 KY), on peräisin ajalta, jolloin D-vitamiinin kinetiikkaa ja vaikutuksia elimistössä ei juuri tunnettu. Annos on sama kuin lusikallisessa (5 ml) kalanmaksäöljyä ja sen turvallisuusarvio perustui vuosikymmenien kokemukseen riisitaudin ja osteomalasian estosta (1).

Solunsisäisen, lähes kaikissa kudoksissa esiintyvän D-vitamiinin tumareseptorin löytyminen vuonna 1975 antoi perustan ymmärtää D-vitamiinin vaikutuksia

perimän ilmentymiseen. Havainto D-vitamiinin ihosolujen kasvua estävästä vaikutuksesta johtoi sen johdoksen, kalsipotriolin, käytölle psoriasislääkkeenä.

D-vitamiini kulkeutuu kohdesoluihin ja sitoutuu tumareseptoriin (VDR). Vitamiinin ja tumareseptorin kompleksi kiinnittyy DNA:ssa spesifiseen säätelykohtaan, jolloin solun proteiinien ilmentyminen muuttuu. D-vitamiinin tumareseptoreita on lähes kaikissa kudoksissa ja lähes kaikki solut reagoivat geeniekspressiolla kalsitriolille. Kalsitrioli vaikuttaa ainakin 300 geenin aktiivisuuteen yli 30 kudoksessa. On ar-

vioitu, että noin 3 % ihmisen genomista on suoraan tai välillisesti D-vitamiinin vaikutuspiirissä (2).

D-vitamiinilla on myös solukalvoväestön kautta välittyviä vaikutuksia (3). Vastakohtana hitaalle tumareseptorin ja proteiinisynteesin kautta tapahtuvalle vasteelle kalsitrioli aiheuttaa jo sekuntien ja minuuttien kuluessa syntyviä nopeita vasteita. Nämä ovat kalsiumin nopea sisäänvirtaus soluun, insuliinin erityksen haiman beetasoluista, osteoblastien jänniteohjatun kalsium- ja kloorikanavan avautuminen ja endoteelisolujen nopea migraatio.

Taulukko 1. D-vitamiiniyhdisteitä

7-dehydrokolesteroli (7-DHC)	Ihon provitamiini D <sub>3</sub> , joka muuttuu UVB-säteilyssä kolekalsiferoliksi.
D <sub>2</sub> -vitamiini (ergokalsiferoli)	Inaktiivinen previtamiini, syntyy kasvikunnan tuottamasta ergosterolista ultraviolettivalossa.
D <sub>3</sub> -vitamiini (kolekalsiferoli)	Inaktiivinen previtamiini, syntyy 7-dehydrokolesterolista UVB-säteilyssä ihossa ja hydroksyloituu maksassa kalsidioliksi (25OH-D).
Kalsidioli (25OH-D)	Inaktiivinen D <sub>3</sub> -vitamiinin hydroksyyli-metaboliitti, joka aktivoituu munuaisessa ja useissa kudoksissa kalsitrioliksi (1,25(OH) <sub>2</sub> -D).
Kalsitrioli (dihydroksikolekalsiferoli, 1,25(OH) <sub>2</sub> -D)	Aktiivinen D-vitamiini. Hormoni, joka syntyy kalsidiolista hydroksyloitumalla munuaisessa. Perifeeriset kudokset voivat myös tuottaa kalsitriolia, jolla on syntypaikkansa läheinen parakriininen vaikutus.

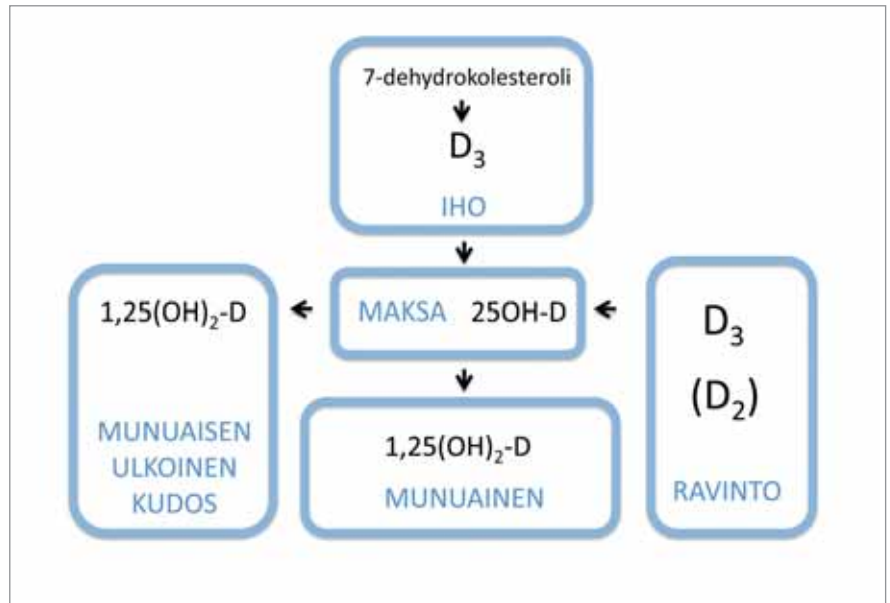


## Iho on D-vitamiinin fysiologinen lähde

Aktivoitunut D-vitamiini, kalsitrioli, on munuaisen tuottama hormoni, jonka esiaste kolekalsiferoli ( $D_3$ ) syntyy ihossa auringon UVB-säteilyn fotolytyttisestä vaikutuksesta (kuva 1). Valtaosa (80–90%) elimistön kalsitriolista on peräisin ihon kolekalsiferolista (4). Luonnollisin tapa saada tarpeellinen määrä D-vitamiinia on oleskella lyhyitä aikoja, mutta säännöllisesti auringossa, edellyttäen, että ulkona on tarpeeksi auringon ultraviolettivaloa.

Loomis ehdotti ensimmäisenä (1967), että alkuperäisväestöjen vaaleampi ihonväri pohjoisessa johtuisi D-vitamiiniin liittyvistä valintatekijästä (5), eli pohjoisessa ihon oli luonnonvalinnassa vaalennuttava D-vitamiinin synteesin lisäämiseksi. Ihon pigmenttaatiota säätelevien geenien tutkimus viittaa siihen, että tummaihisuus on lähtöisin yhdestä populaatiosta, kun taas eurooppalaisten ja aasialaisten vaaleaihoisuus johtuu useiden eri geenien muutoksista. Antropologien käsityksen mukaan ihmisen iho oli aluksi karvoituksen suojaamana vaalea. Karvoituksen vähentyminen johti Afrikassa asuneen ihmisen voimakkaaseen pigmentoitumiseen (6). Jääkauden jälkeen pohjoiseen muuttaneen ihmisen D-vitamiinin synteesi auringonvalosta on ollut todennäköisesti vähäistä Afrikkaan verrattuna, mistä on ollut etua vaaleaihoisille.

Päiväntasaajalta 40 leveysastetta kauempana asuvien D-vitamiinin tarve ei täyty talvikuukausina ilman ravinnon luonnollista tai lisättyä D-vitamiinia (kuva 2). Esimerkiksi Bostonin korkeudella (42°N; Euroopassa Rooma) ei marras-helmikuun aikana todettu merkittävää aurinkoperäisen D-vitamiinin synteesiä ihossa. Vielä pohjoisempana Edmontonissa, Kanadassa (52°N, Euroopassa Lontoo)  $D_3$ -vitamiinin fotosynteesi oli estynyt jopa pitempään syys-maaliskuun ajan (7). Leveysasteiden 60–70°N (Helsinki-Utsjoki) välissä sijaitsevassa Suomessa D-vitamiinin tuotanto voi olla vähäistä myös kesällä tum-



Kuva 1. Ihosta ja ravinnosta saatua D-vitamiinin maksassa syntyvää hydroksyyylimetaboliittia (kalsidioli) käytetään mittaamaan D-vitamiinin kokonaissaantia. Kalsidioli hydroksyloituu hormoniksi (kalsitrioli) munuaisessa ja paikalliseksi parakriiniseksi säätelijäksi useissa muissa kudoksissa.

maihoisilla maahanmuuttajilla, sisätiloissa oleskelevilla vanhuk-silla ja silloin kun auringonvalon pääsy iholle estetään vaatehuok-sella tai säännöllisellä aurinkovoiteiden käytöllä (8).

Ihossa tuotetun D-vitamiinin merkityksen osoittaa se, että kolmen kuukauden täydellinen auringonvalon puute sukellusve-neessä alensi merkittävästi kalsidiolin pitoisuutta, vaikka ravinnosta saatiin päivässä 600 KY (15  $\mu$ g) D-vitamiinia (9).

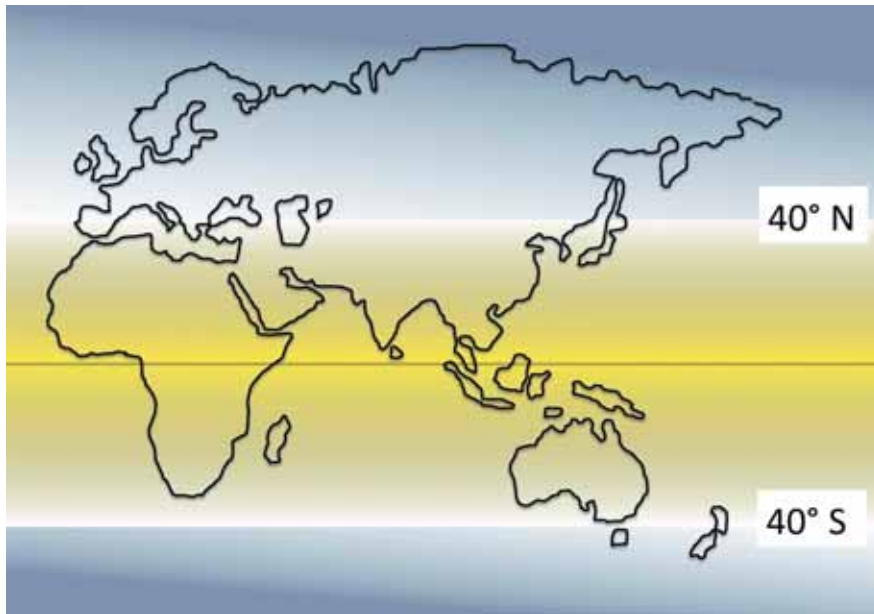
Vaikka noin 20 minuutin auringonotto koko vartalolle vastaa suun kautta otettua 250  $\mu$ g (10 000 KY)  $D_3$ -vitamiinin an-nosta (1), ihossa syntyneen D-vitamiinin ei ole kuvattu aiheutta-neen toksisuutta (9). Tämä joh-tuu siitä, että ihon vitamiinituo-tanto on itsensä rajoittavaa. Pit-käänkin kestävässä UVB-altistuk-sessa vain noin 15 % lähtöaineen dehydrokolesterolin kokonais-määrästä muuntuu  $D_3$ -vitamiiniksi. Valtaosa metaboliatuotteista on inaktiivia lumisterolia ja takysterolia.  $D_3$  on myös hyvin fotolabiili molekyyli, joka ihoon kertyessään muuttuu valossa her-kästi inaktiiviseksi metaboliiteiksi kuten suprasteroleiksi (9).

## D-vitamiinia vaikea saada riittävästi ravinnosta

Luonnollista  $D_3$ -vitamiinia on elintarvikkeista merkittävästi vain kalassa. Vastaavaa kasvikkunan  $D_2$ -vitamiinia ei elintarvikkeissa ole juuri lainkaan, joitakin sieniä (kantarelli, torvisienet) lukuun ottamatta. Suomessa lisätään  $D_3$ -vitamiinia nestemäisiin maitovalmisteisiin 100 ml kohden 0,5  $\mu$ g (20 KY) ja levitettäviin ravintorasvoihin 100 g kohden 10  $\mu$ g (400 KY). Ruoan vitamiinoinnista huolimatta D-vitamiinivalmisteiden käyttöä suositellaan, jos ravinto ei koostu päivittäin vähintään puolesta litrasta vitamiinoidua maitoa, vitamiinoiduista rasvavälitteistä sekä kalasta ainakin kahdesti viikossa (10).

## D-vitamiinin päivittäisen saannin suosituksia

Nykyisen Valtion ravitsemusneuvottelukunnan suosituksen (vuodelta 2005) mukaan D-vitamiinin päiväsaannin tulisi olla yli kaksi-vuotiailla lapsilla ja aikuisilla 7,5  $\mu$ g (300 KY) ja yli 60-vuotiailla 10  $\mu$ g (400 KY) vuorokaudessa. D-vitamiinin suurimmaksi hyväksyttäväksi päiväannokseksi mainitaan alle 10-vuotiaille lapsille 25  $\mu$ g (1 000 KY) ja nuorille



Kuva 2. Talvikuukausina D-vitamiinin saanti ihosta käytännössä loppuu väestössä, joka asuu 40 leveysasteen pohjoispuolella.

ja aikuisille 50 µg (2 000 KY). FDA:n asiantuntijaryhmä suositaa D<sub>3</sub>-vitamiinin päiväsaanniksi neljästä ikävuodesta ylöspäin annosta 25 µg (1 000 KY) (11). D-vitamiinilisällä saattaa olla tärkeä merkitys Yhdysvaltojen tummaihoiselle väestölle, joiden muuta väestöä suurempi kardiovaskulaari- ja syöpäsairastavuus on liitetty vähäiseen D-vitamiinin saantiin (12, 13). Sijainniltaan Suomen kaltaisen maan, Kanadan, syöpäyhdistys on yhdessä terveysviranomaisten kanssa laatinut suosituksen, jonka mukaan aikuisten tulisi ottaa D-vitamiinivalmistetta talvikuukausina 50 µg (2 000 KY) päivässä. Yli 50-vuotiaille suositus on ympärivuotinen. Kirjallisuudessa on ehdotettu vähän aurinkoa saavien aikuisväestöjen D-vitamiinin sopivaksi päiväsaanniksi vieläkin suurempaa 100 µg (4 000 KY) annosta, mikä merkittäisi arviolta seerumin kalsidiolin pitoisuuden tasoa yli 80 nmol/l (14). Kansallisten suositusten laatijat perustelevat annostusohjeita D-vitamiinin luustoa suojelevalla ja lihaskuntoa parantavalla vaikutuksella sekä merkityksellä tyypin I diabeteksen, nivelreuman, syövän ja MS-taudin ehkäisyssä.

### Kalsidiolin pitoisuus

Kalsidiolin pitoisuudet ovat pohjoisilla kansoilla eteläisiä matalimmat ja vaihtelevat lisäksi vuodenajan mukaan. Useiden laboratoriodien suositusrajan (40 nmol/l) alapuolelle jää ainakin noin kolmannes suomalaisista.

Päiväntasaajaa lähellä asuvien väestöjen kalsidiolin pitoisuudet ovat noin 2–5 kertaa pohjoisten väestöjen keskimääräisiä pitoisuuksia suurempia. Aurinkoisten alueiden väestöissä, jotka eivät peitä ihoaan, kalsidiolin pitoisuudet vaihtelevat tasosta 100 nmol/l (sisätyö) aina tasoon 150 nmol/l (ulkotyö). Jopa yli 200 nmol/l pitoisuuksia on mitattu henkilöiltä, jotka todistettavasti eivät käyttäneet kalsiumin tai D-vitamiinin lisäystä (13).

Koska kalsidiolin mittaustekniikoita ei ole vakioitu maailmanlaajuisesti, kirjallisuudessa kerrotut tulokset sopivat tietyn väestön matalien, keskimääräisten ja korkeiden pitoisuuksien luokittamiseen, mutta eivät vertailuun eri laboratoriodien välillä (15). Mitä vanhimpia tutkimustuloksia tarkastellaan, sen suurempi on ollut mittauserojen menetelmästä johtuva vaihtelevuus, mutta uusissa-

kin tutkimuksissa eri mittaustekniikoilla pitoisuuksien ero voi olla jopa 17 nmol/l (16, 17).

### D-vitamiini ja osteoporoosi

Kalsidiolin pitoisuus < 50 nmol/l lisää luustolle epäedullista parathormonin eritystä. Kalsidiolin tasolla 80 nmol/l parathormonin suppressio on suurimmillaan ja kalsiumin imeytyminen suolistosta optimaalista. Samalla pitoisuudella on myös osteoporoottisia murtumia estävä vaikutus. Alle 50 nmol/l pitoisuudet näyttävät korreloivan lonkkamurtumiin etenkin naisilla. Neljän kuukauden välein annettu 100 000 KY:n (1 000 KY/vrk) D-vitamiiniannos esti merkittävästi yli 65-vuotiaiden luunmurtumia satunnaistetussa, lumekontrolloidussa koejärjestelyssä. Koeryhmän kalsidioli oli tasoa 75 ja lumeryhmän 55 nmol/l (18). Satunnaisesti tutkittujen ja kaksoissokeiden tutkimuksien meta-analyysin mukaan oraalinen D-vitamiinin annos 700–800 KY/vrk vähentää ikään tyneiden luunmurtumien vaaraa, kun taas annoksella 400 KY/vrk ei ollut vaikutusta (19).

### D-vitamiinin luustoon liittymättömät terveysvaikutukset

Tutkimukset geenipuutteisilla hiirillä viittaavat siihen, että D-vitamiinin saannin vähäisyydellä on altistava vaikutus monien tautien kuten syövän, autoimmuunisairauksien ja verenkiertotautien patogeenisissä (2). Riisitautiin verrattuna D-vitamiinin puutoksen vaikutukset verenkiertotautisiin, syöpään ja immunitettiin ilmenevät hitaasti vuosikymmenien aikana. Tästä seuraa, että näyttö suojavaikutuksista on toistaiseksi lähinnä epidemiologinen. Satunnaistetuissa tutkimuksissa, joissa on selvitetty D-vitamiinin terveysvaikutuksia, annokset ovat usein olleet matalia (400 IU/vrk).

## D-vitamiini ja syöpä

Yksisoluisten D-vitamiinin fotosynteesin on ehdotettu suojelevan DNA:n vaurioitumiselta. Myös nisäkkäillä on näyttöä siitä, että D-vitamiini suojelee UV-säteilyn vauriolta ja ehkäisee ihosyövän kehittymistä (20). Lukuisissa kasvainmalleissa D-vitamiini estää syövän kasvua, verisuonitusta ja etäpesäkkeiden syntyä (21). D-vitamiinireseptoreita on sekä normaaleissa että pahanlaatuisissa soluissa ja ne välittävät kalsitriolin kyvyn estää kasvua, aiheuttaa erikoistumista ja apoptoosia sekä estää syöpäsoluille tärkeän telomeraasin ilmentymistä. Syöpäsolut ilmentävät useiden muiden kudosten tavoin 1-alfa-hydroksylasiasia, joka aktivoi maksan tuottaman kalsidiolin kalsitrioliksi. D-vitamiinireseptorin (DVR) poikkeamat (polymorfismit) saattavat myös lisätä syöpävaaraa. DVR-puutteisilla hiirillä oli myös suurentunut alttius saada tyyppin I diabetes, tulehduksellinen suolisairaus tai karsinogeenin indusoiduun syöpä (2).

On esitetty, että Yhdysvaltojen pohjoisten alueiden eteläisiä alueita suurempi kuolleisuus paksusuolen syöpään saattaa liittyä pimeiden alueiden väestöjen vähäisempään D-vitamiinin saantiin (22). Yhdysvalloissa ja useissa Euroopan maissa tehtyjen tutkimusten perusteella on esitetty kuolleisuuden moneen eri syöpään olevan käänteisessä suhteessa ympäristön UVB-säteilyn määrään (20, 23, 24). Useiden syöpien vaaran lisääntyminen on yhdistetty myös liikapainoon (kalsidiolin hyötyosuus pieni) sekä ihon voimakkaaseen pigmentaatioon (vähäinen D-vitamiinin synteesi) pohjoisilla leveysasteilla (19). Näitä D-vitamiiniin liittyviä hypoteeseja on pyritty testaamaan kolmessa amerikkalaisessa kohorttitutkimuksessa (*Nurses Health Study*, *Health Professionals Follow-Up Study* ja *Physicians' Health Study*), joiden tulokset löytyvät tuoreessa katsausartikkelissa (25). Tuloksien mu-

kaan eri tavoilla arvioidulla D-vitamiinin saannilla oli selkein käänteinen korrelaatio syöpään paksusuolella, rintarauhasessa ja haimassa, mutta ei eturauhasessa.

Laajan pohjoismaisen kohorttitutkimuksen mukaan sekä matalat (< 40 nmol/l) että korkeat kalsidiolin pitoisuudet (> 60 nmol/l) seerumissa liittyivät lisääntyneeseen eturauhasyövän vaaraan (26). Suomalaisessa tutkimuksessa (*Mini-Finland Health Survey*) 7 000 henkilön satunnaisotoksessa osalla ryhmästä (naiset ja nuoret), joilla oli korkea kalsidiolin pitoisuus (> 52 nmol/l) oli pienempi keuhkosityövän vaara kuin niillä, joilla arvo oli matala (< 34 nmol/l) (27). Kyseisen keuhkosityöpätutkimuksen sivulöydöksenä todettiin, että korkea kalsidiolitaso (> 65,5 nmol/l) liittyi kolminkertaiseksi lisääntyneeseen haimasyövän vaaraan verrattuna matalaan tasoon (< 32 nmol/l) (28).

## Yhteys verenkiertosairauksiin

VDR-puutteisilla hiirillä on hypertensio ja sydämen hypertrofia, joka liittyy reniinin liikaeritykseen (2). Populaatiotasolla on raportoitu, että etäisyys päiväntasaajasta (auriongonvalon puutteen määrä) on suoraan verrannollinen systolisen ja diastolisen verenpaineen tasoon (29). Kalsidiolin tasoilla > 80 nmol/l oli verenpainetta laskeva vaikutus verrattuna tasoon < 50 nmol/l (30). Laajassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa D-vitamiinilla ei todettu verenkiertoa suojaavaa vaikutusta ongelmana oli se, että päätetapahtuma oli luunmurtumien esto, D-vitamiinin päivänannos oli pieni (400 KY) ja kalsidiolin pitoisuuksia ei mitattu verenkiertotapahtumien osalta (31).

## Infektiot

Meta-analyysi 1980–2006 aikana julkaistuista havainnoivista tutkimuksista (n=7) osoitti, että matalalla D-vitamiinin tasolla oli yhteys tuberkuloosiin (32). Tapaus-

ten ryhmässä seerumin D-vitamiinin mediaani tai keskiarvo vaihteli välillä 16–70 nmol/l verrattuna verrokkiyöryhmän vastaaviin arvoihin 28–100 nmol/l. Prospektiivisiä tutkimuksia tarvitaan syy-seuraussuhteen selvittämiseksi.

## Vanhukset tarvitsevat enemmän D-vitamiinia

Vanhusten D-vitamiinin saanti ihon kautta on alentunut johtuen vähäisestä altistuksesta auringonvalolle. Tämän lisäksi ikääntyneiden ihon provitamiinin 7-dehydroksikolesterolin määrä ihossa vähenee, mistä syystä D<sub>3</sub>-vitamiinin tuotanto on 70-vuotiaalla enää vain noin 30 % nuoren henkilön tuotannosta (33, 34). Vaikka ikääntyminen ei heikennä suun kautta otetun D-vitamiinin imeytymistä tai metaboloitumista kalsidioliksi (35), vanhukset tarvitsevat nuoria suurempia D-vitamiinipitoisuuksia estämään parathormonin pitoisuuden nousun ja siitä seuraavan osteoporoottisen luustovaikutuksen. Näyttää siltä, että ikääntyneet tarvitsevat keskimäärin 100 nmol/l kalsidiolipitoisuuden PTH-erityksen hillitsemiseksi, kun vastava pitoisuus nuorilla on noin 70 nmol/l.

## D-vitamiini suurina kerta-annoksina

D-vitamiinin suurilla kerta-annoksilla (50 000–300 000 KY) on pyritty parantamaan hoidon onnistumista. Annoksen suuruus on laskettu korvaamaan pimeiden talvikuukausien puuttuvaa D-vitamiinin synteesiä. Hoito kohottaa seerumin kalsidiolin pitoisuuden maksimaalisesti tasolle 100 nmol/l. Samalla parathormonin pitoisuus vähenee ilman, että seerumin kalsiumin pitoisuudessa tapahtui muutosta (36–39).

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa neljä vuotta kestäneessä vanhustutkimuksessa (n=2 686) osoitettiin kolmen kuukauden välein annetun D<sub>3</sub>-vitamiinin (100 000 KY) vähentävän merkittävästi luunmurtumia.



Noin 3 viikkoa annoksesta hoitoryhmän seerumin kalsidioli (74 nmol/l) oli merkittävästi suurempi kuin lumeryhmässä (53 nmol/l). Parathormonin pitoisuuksissa tai kantaluun tiheyksissä ei ollut eroja (40).

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 2500 µg (100 000 KY) kolekalsiferolia (D<sub>3</sub>-vitamiini) suun kautta, näkyi pitoisuuden suurin muutos ensimmäisen vuorokauden kuluttua (C<sub>max</sub> 521 nmol/l) (41). Tämän jälkeen pitoisuus laski nopeasti noin kymmenenteen osaan viikon kuluessa. Hydroksyloituneen kalsidiolin pitoisuus kohosi huippuunsa (C<sub>max</sub> 34 nmol/l) vasta viikon kuluttua ja säilyi lähes samalla tasolla noin neljä viikkoa. Tulokset osoittavat, että D<sub>3</sub>-vitamiini hydroksyloitui lähes täydellisesti kalsidioliksi noin 1 000 KY:ä vuorokaudessa. Vitamiini D<sub>3</sub>:n nopea poistuminen seerumista johtuu varastoitumisesta rasva- ja lihaskudokseen, josta hidas vapautuminen maksaan ja siellä

Taulukko 2. Matalan D-vitamiinin tasoon liittyviä sairauksia tai haittoja (41)

Sairaus tai haitta	Näytön vahvuus
Osteoporoosi	++++
Kaatuilu (vanhukset)	++++
Tyyppin I diabetes	++
Syöpä	++++
Autoimmuunisairaudet	++
Kohonnut verenpaine	+++
lentulehdus	++++
MS-tauti	++
Alttius infektioille/	
Infektioiden vakavuus	++++
Nivelrikko	++
++++ = vahva näyttö mukaan lukien yksi tai useampia satunnaistettuja tutkimuksia	
+++ = vahva ja toistettava useiden epidemiologisten tutkimuksien näyttö, mutta ei satunnaistettuja tutkimuksia	
++ / + = näyttö vähemmän vakuuttava, mutta silti suuntaa antava	

metaboloituminen tuottaa 25-hydroksyloitunutta kalsidiolia. Yksittäisillä koehenkilöillä, joilla oli matala kalsidiolin lähtötaso (37–45 nmol/l), suuri D<sub>3</sub>:n kerta-annos ei riittänyt kohottamaan hydroksivitamiinin pitoisuutta yli 80 nmol/l.

### D-vitamiinin toksisuus

Eläintutkimuksessa toksisuutta (hyperkalsemiaa) ilmenee, kun kalsidiolin pitoisuus ylittää 375 nmol/l. Vaikka kalsidioli on koholla, munuaisen tarkasti säätelämän kalsitriolin pitoisuus saattaa olla normaali (42). Jos D-vitamiinin liikamäärä ei lisää aktiivien muodon kalsitriolin pitoisuutta seerumissa, mikä sitten selittää toksisuuden?

Selitykseksi on esitetty, että suurina (mikromolaarisina) pitoisuuksina inaktiivisena pidetty välimetaboliitti kalsidioli pystyy aktivoimaan D-vitamiinireseptorin. Suuri kalsidiolin pitoisuus voi myös syrjäyttää kalsitriolia seerumin proteiinisidoksesta, jolloin aktiivien hormonien osuus kokonaispitoisuudesta lisääntyy (43, 44). Eräs toksisuuden mekanismi voi olla munuaisen ulkopuolisten kudosten tuottama kalsitrioli, jonka synteesiä ei rajoiteta kuten munuaisessa. Tämän parakriinisesti eli solujen välillä vaikuttavan kalsitriolin liikamäärä ei välttämättä näy seerumin pitoisuuksien kohoamisena.

D-vitamiinin ihmistoksisuudesta on vain tapausselostuksia. Britanniassa 1950-luvulla D-vitamiinilisätyjen maitovalmisteiden ja murojen runsas käyttö yhdessä D-vitamiinivalmisteiden kanssa aiheutti osalla lapsikäyttäjistä hyperkalsemiaa. Toksisuutta aiheuttaneeksi päiväannokseksi arvioitiin 100 µg (4 000 KY) (45).

Bostonissa arviolta 33 000 kulluttajaa altistui viiden ja puolen vuoden ajan maidolle, jossa oli litraa kohden 37 000–317 000 KY:ä D-vitamiinia. Myrkytysoireita olivat ruokahaluttomuus (32 %), laihtuminen (27 %), yleinen heikkous (27 %), sekavuus (14 %), oksentelu (14 %), dehydraatio (14 %), polyuria (12 %) ja ummetus (11 %). La-

boratoriotutkimuksissa seerumin kalsiumarvot ylittivät normaalin ja kalsidiolin tasot olivat keskimäärin 560 nmol/l, mikä oli mittaavan laboratorion normaalin ylärajaan verrattuna 3–4-kertainen pitoisuus (46).

### Optimaalinen pitoisuus?

Optimaalisesta kalsidiolin pitoisuudesta ei ole varmuutta. Alle 10 nmol/l pitoisuudella vähenee kalsitriolin tuotanto. Luusairaus estyy tasolla > 20 nmol/l. Varovaisesti arvioiden jatkuva pitoisuus > 375 (44) ja varmuudella pitoisuus > 600 nmol/l aiheuttaa toksisuutta (hyperkalsemiaa) (47). Kalsidiolin tasoa noin 80–100 nmol/l voisi esittää tavoitteeksi, koska tällä pitoisuudella:

- ei ylitetä luonnollisen aurin-golle altistuksen ihossa tuottamaa pitoisuutta,
- kalsiumin imeytyminen on optimaalista, mutta hyperkalsemiaa ei esiinny,
- parathormonin suppressio on maksimaalinen,
- kolekalsiferolin hydroksylaatio kalsidioliksi maksassa ei ole saturoitunut eli ei synny D<sub>3</sub>:n kumulaatiota rasva- ja lihaskudokseen,
- kliinisissä tutkimuksissa on saatu edullisia vaikutuksia luutihyeyteen ja luunmurtumien estoon.

### Kirjallisuus

1. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:842–56.
2. Bouillon R ym. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev.* 2008 Aug 11.
3. Farach-Carson MC, Nemere I. Membrane receptors for vitamin D steroid hormones: potential new drug targets. *Curr Drug Targets.* 2003;4:67–76.
4. Clemens TL ym. Measurement of circulating vitamin D in man. *Clin Chim Acta* 1982;vol. 121:301–8.

5. Loomis WF. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 1967;vol. 157:501–6.
6. Jablonski NG ym. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000;vol. 39:57–106.
7. Webb AR ym. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;vol. 67:373–8.
8. Sayre RM ym. Darkness at noon: sunscreens and vitamin D3. *Photochem Photobiol* 2007;vol. 83:459–63.
9. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60:619–30.
10. Lamberg-Allardt C, Viljakainen H ja työryhmä. D-vitamiinitilanteen seuranta tutkimus 2002–2004. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus 2006:9. Helsinki 2006.
11. Bell S ym. Advanced notice of proposed rule making on food labeling: Revision of reference values and mandatory nutrients. FDA Docket No. 2006N-0168, 2007.
12. Grant WB. Lower vitamin d status may explain the higher prevalence of peripheral arterial disease among African Americans. *J Am Coll Cardiol* 2008;vol. 52:1432.
13. Neuhaus ML ym. Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *Am J Clin Nutr* 2008; vol. 88:133–9.
14. Heaney RP ym. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;vol. 77:204–10.
15. Lips P ym. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*. 1999; 9:394–7.
16. Jongen MJ ym. An international comparison of vitamin D metabolite measurements. *Clin Chem*. 1984;30: 399–403.
17. Binkley N ym. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 2130–5. Epub 2007 Apr 10.
18. Trivedi DP ym. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;vol. 326:469.
19. Bischoff-Ferrari HA ym. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;vol. 293: 2257–64.
20. Dixon KM, Mason RS. Vitamin D. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008 Aug 3. [Epub ahead of print]
21. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005;vol. 16:83–95.
22. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *International journal of epidemiology* 1980;vol. 9: 227–31.
23. Grant GW. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002;vol. 94:1867–75.
24. Grant GW. Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results Cancer Res* 2003; vol. 164:371–7.
25. Giovannucci E. Vitamin D and Cancer Incidence in the Harvard Cohorts. *Annals of epidemiology* (2008, in press)
26. Tuohimaa P ym. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004;vol. 108:104–8.
27. Kilkkinen A ym. Vitamin D status and the risk of lung cancer: a cohort study in Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;vol. 17:3274–8.
28. Stolzenberg-Solomon RZ ym. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006; vol. 66:10213–9.
29. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997;30:150–6.
30. Judd SE ym. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans. *Am J Clin Nutr* 2008;vol. 87:136–41.
31. Hsia J ym. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;vol.115:846–54.
32. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37:113–9.
33. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76:1536–8.
34. Holick MF ym. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989;2:1104–5.
35. Clemens TL ym. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:656–60.
36. Khaw KT ym. Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:1040–4.
37. Romagnoli E ym. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93: 3015–20.
38. Ilahi M ym. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:688–91.
39. Armas LA ym. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5387–91.
40. Trivedi DP ym. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;vol. 326:469.
41. Heaney RP ym. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008;vol.87: 1738–42.
42. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:582S–6S.
43. Pettifor JM ym. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med*. 1995;122: 511–3.
44. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:582S–6S.
45. Chesney RW. Vitamin D: can an upper limit be defined? *J Nutr* 1989; vol. 119(12 Suppl):1825–8.
46. Blank S ym. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am J Public Health*. 1995; 85:656–9.
47. Hathcock ym. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; vol. 85:6–18.



Eija Kalso  
LKT, anestesiologian erikoislääkäri  
kivunhoidon erityispätevyys  
Kivun tutkimuksen ja hoidon professori  
Kliininen laitos, Helsingin yliopisto  
Kipuklinikka, ATEK, HYKS

## “Kipulaastarit” opioidien annostelussa

*Opioidit ovat tehokkaita kivunlievittäjiä, joilla on kuitenkin vaarallisia haittavaikutuksia väärin käytettynä. “Väärin” ei tässä yhteydessä tarkoita pelkästään lääkkeen käyttöä muuhun kuin kivunlievitykseen. Käytössämme on yhä enemmän erilaisia opioideja (morfiini, oksikodoni, fentanyyli, metadoni, hydromorfon, buprenorfiini) ja hyvin paljon toisistaan poikkeavia annostelumuuotoja. Tässä kirjoituksessa keskitytään ihon kautta opioideja annosteleviin laastareihin, koska niiden käyttöön liittyy erityiskysymyksiä.*

### Opioidien käyttö lisääntyy nopeasti

Opioidien käyttö on lisääntynyt Suomessa huomattavasti viimeisten vuosien aikana. Erityisesti on kasvanut fentanyylin ja oksikodonin kulutus, kun taas morfiinin käyttö on jatkuvasti vähentynyt (1). Opioidien käyttö on lisääntynyt erityisesti muista kuin syövästä aiheutuvien kipujen hoidossa. Opioideja on markkinoitu aktiivisesti, ja niitä määräävät nyt myös lääkärit, jotka eivät ole perehtyneet opioideihin jokapäiväisessä työssään kuten anestesiologit. Opioidihoitoa valvovat sairaanhoitajat, jotka eivät ole tottuneet tarkkailemaan opioidien akuutteja vaikutuksia (hengityslama). Yhä useampi potilas käyttää opioideja avohoidossa. Fentanyyllaastarin yliannostuksen salakavaluus liittyy annostelun alun tai muutoksen ajankohdan ja lääkkeen vaikutuksen väliseen pitkään aikaeroon. Vaikutus ei näy välittömästi vaan vasta tuntien kuluttua.

### “Kipulaastarit”

“Kipulaastari” on saanut yhtä maagisen käsitteen kuin “kipupumppu” aikanaan. Potilaat, omaiset ja henkilökuntakin ehdottavat usein “kipulaastaria” tai “kipupumppua”. “Kipulaastari” koetaan pehmeämmäksi vaihtoehdoksi kuin pelkoa herättävä morfiini. Kyse on kuitenkin ihon kautta tapahtuvasta tehokkaasta opioidien annostelusta.

### TD fentanyyli

Fentanyyllaastari tuli aikanaan korvaamaan ihon alle morfiinia annostelevat pumput syöpäpotilaille, jotka eivät pystyneet ottamaan lääkettä suun kautta pahoinvoinnin tai suolen tukoksen vuoksi. Sittemmin ihon kautta (**transdermaalinen, TD**) tapahtuva fentanyylin annostelu on yleistynyt myös tilanteissa, joissa potilas voisi ottaa lääkkeitä myös suun kautta. Verratessa TD fentanyyliä suun kautta otettavaan morfiiniin, on useassa tutkimuksessa osoitettu, että ummetusta on TD fentanyylin aikana vähemmän. Kivun lievityksessä ja muissa haittavaikutuksissa ei ole oleellista eroa. Kliiniset tutkimukset ovat olleet pääsääntöisesti kontrolloituja, mutta avoimia. Potilaat ja henkilökunta ovat pitäneet TD fentanyylistä sen harvan annostelun vuoksi.

Fentanyyli on rasvaliukoinen aine, jonka biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on n. 2 %. Se imeytyy iholle asetetusta laastarista hitaasti. Ensimmäisen laastarin aiheuttama kivunlievitys alkaa noin 12 tunnissa ja kestää yleensä kolme vuorokautta. Tämän vuoksi TD fentanyyliä tulee käyttää vain potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet opioideja, joiden oletettu vuorokausiannos on ennustettavissa ja joiden kipu on pääsääntöisesti tasaista. TD fentanyyli ei sovi potilaille, joiden kipu on epätasapainossa.

TD fentanyyli on vasta-aiheinen

akuutissa kivussa. Opioidien pelätyin haitta on hengityslama. Jos potilas ei ole aiemmin saanut opioideja ja hänellä ei ole kipua, aiheuttaa opioidi hengityksen lamaantumista. Akuutin kivun määrä ja kesto vaihtelevat eri yksilöillä samankin vaurion (esim. leikkaus) jälkeen huomattavasti. Morfiinin annoksissa torakotomian jälkeen on yli 10-kertainen vaihtelu yksilöiden välillä. Näin ollen yksilön opioidin tarvetta ei voida ennakoida kolmeksi vuorokaudeksi eteenpäin, vaan kipulääke annostellaan pääsääntöisesti tarpeen mukaan.

Yhdessä TD fentanyyllaastarisissa on huomattava määrä opioideja. Siinä on annosteltavaksi suunnitellun määrän lisäksi suuri ylimäärä. Käytetyt fentanyyllaastarit eivät siis ole “tyhjiä”, vaan niissäkin on vaikuttavaa ainetta ja ne tulee hävittää asianmukaisesti.

**Kirjallisuudessa on kuvattu tapaus, jossa 1-vuotias terve tyttö löydettiin kuolleena vuoteestaan kahden tunnin kuluttua nukkumaan menosta (2). Ruumiinavauksessa tytön mahasta löytyi TD-fentanyyllaastari 25 µg/t, jonka tyttö oli niellyt löydettyään sen lattialta. Vaikka vain 2 % fentanyylistä imeytyy verenkiertoon, on fentanyyllaastareissa hengenvaarallinen annos, jos se kaikki niellään yhdellä kertaa. Kyseisessä laastarissa oli yhteensä 4,2 mg fentanyyliä.**

Fentanyyllaastareita on myös imeskeltä suussa huumaavan vaikutuksen aikaansaamiseksi.



Markkinoille on erilaisia valmisteita; depotlaastareita ja matrix-laastareita. Jälkimmäisissä fentanyyliä on koko laastarin alueella, edellisissä vain keskellä olevassa säiliössä. **On erittäin tärkeätä, että laastarista näkyy annos sekä milloin se on kiinnitetty potilaaseen (pvm ja aika tunnin tarkkuudella).** Laastareita ei saa kiinnittää samaan potilaaseen eri aikoina tai vaihtaa kesken annostelun. Laastarin poiston jälkeen ihossa on vielä fentanyylivarasto, joka tyhjenee noin puolen vuorokauden kuluessa.

Aina, kun potilaalle suunnitellaan fentanyylilaastarin asettamista, kannattaa palauttaa mieleen kuinka paljon fentanyyliä laastarista vapautuu vuorokaudessa ja kuinka paljon se vastaa morfiinia (esim. TD fentanyyli 50 µg/tunti vastaa suun kautta otettavaa morfiinia 135–224 mg/vrk). TD fentanyylin imeytyminen ihon kautta vaihtelee yksilöiden välillä suuresti (3). Vielä julkaisemattomien tutkimustulosten mukaan fentanyylin imeytyminen on merkittävästi (noin 50 %) heikentynyt kakektisilla potilailla. Kiihtynyt verenkierto (esim. kuumeleivalla potilaalla) puolestaan lisää fentanyylin imeytymistä n. 30 %:lla. Fentanyyli, kuten myös huono yleystila, aiheuttaa hikoilua, joka voi myös häiritä imeytymistä ja huonontaa laastarin kiinnittymistä.

Koska opioidien plasman pitoisuusmittauksia käytetään toistaiseksi kliinisessä potilashoidossa harvoin, perustuu vahvojen opioidien annostelu moneen olettamukseen. Erityisen paljon olettamuksia tehdään siirryttäessä yhdestä opioidista toiseen. Kokemuksesta tiedetään, että kivun lievittymiseen tarvittava opioidin tarve vaihtelee yksilöiden välillä suuresti. Se johtuu osittain farmakogeneettisistä syistä (miten opioidi imeytyy kalvojen läpi, miten se metaboloituu ja miten sen vaikutuskohta eli myyopioidireseptori toimii). Eri opioidien suuret erot yksilöiden välillä tarkoittavat sitä, että kaikki muuntotaulukot ovat viitteellisiä. Mitä pitempään ja mitä suurempia annoksia opioidia potilas on saanut, sitä huolellisemmin opioidin vaihto toiseen on suoritettava.

Toleranssi on tyypillinen opioideihin liittyvä ominaisuus. Tiede-

tään myös, että pitkäaikaisessa opioidihoidossa korostuvat ongelmat (mm. hyperalgesia, hormonaaliset muutokset) ovat annoksesta riippuvaisia. **Nyrkkisääntönä voi sanoa, että TD fentanyylin annosta 50 µg/tunti ei tulisi ylittää hoidettaessa muusta kuin syövästä aiheutuvia kipuja.** Jos tarvitaan isompia annoksia, on kiputila todennäköisesti huonosti opioidilla lievittyvä. Toleranssin hoitaminen annosta nostamalla johtaa yleensä muihin ongelmiin. Jos syöpäkivun hoidossa tarvitaan yli 300 µg/t -annoksia, tulisi siirtyä toiseen opioidiin ja annostelureittiin.

**Kirjallisuudessa on kuvattu 78-vuotias syöpäpotilas, joka löydettiin yllättäen sängystä kuolleen selänsään 10 kappaletta 100 µg/tunti -TD fentanyylilaastaria (4).**

FDA on kiinnittänyt huomiota TD fentanyylin aiheuttamiin kuolemiin. Se korostaa potilaiden, omaisten ja terveydenhuollon ammattilaisten koulutusta TD fentanyylin annostelun erityispiirteiden ymmärtämiseksi.

### TD buprenorfiini

Kielen alla liukeneva buprenorfiini on 1980-luvun innostuksen jälkeen jäänyt vähäiselle käytölle. Viime vuosina buprenorfiini on saanut julkisuutta huumeongelmaisten ylläpitohoidossa. Nyt markkinoille on tuotu TD buprenorfiini, jonka vaikutusaika on 7 vuorokautta. Se ei vaadi huumereseptiä. Ennen kuin sitä alkaa käyttää potilailla, kannattaa senkin farmakologinen tausta käydä perusteellisesti läpi.

Buprenorfiini poikkeaa muista kliinisessä käytössä olevista opioideista olemalla nk. osittainen agonisti. Tämä tarkoittaa, että opioidivaste alkaa vähentyä tietyn kriittisen kattoannoksen jälkeen. Koska buprenorfiini sitoutuu myyopioidireseptoriin tiukasti, saattaa suuri (yli 5 mg:n vuorokausiannos) buprenorfiiniannos (kaikki myyopioidireseptorit on salvattu buprenorfiinilla) estää muiden opioidien tehon.

TD buprenorfiinilaastareita on kolme vahvuutta: 5 µg/t, 10 µg/t ja 20 µg/t. Laastarien sisältämät buprenorfiinin kokonaismäärät ovat vastaavasti 5, 10 ja 20 mg. Hoito on tarkoitus aloittaa pienimmällä laastarilla ja siirtyä tarvittaessa vah-

vempaan. **TD buprenorfiinin vuorokausiannokset ovat 0,12 mg, 0,24 mg ja 0,48 mg.** Nämä ovat pieniä annoksia verrattaessa kielen alle (SL) asetettaviin buprenorfiiniresoribletteihin, joiden vahvuudet ovat 0,2 ja 0,4 mg. Keskimääräinen vuorokausiannos SL resoribletteja käytettäessä on 0,6–1,6 mg. Kliinisissä tutkimuksissa TD buprenorfiinia on verrattu parasetamolin ja kodeiinin yhdistelmään tai tramadoliiniin (200 mg/vrk). TD fentanyyli on ollut teholtaan samaa luokkaa kuin vertailulääkkeet. Koska ei ole ollut lumekontrollia, on mahdollista, että samanlainen vaste olisi saavutettu myös lumeella.

TD buprenorfiinin pieniannokset laastarit on tarkoitettu nivelrikkoon, osteoporoosiin ja nivelreumaan liittyvien kiputilojen hoitoon. TD buprenorfiinin odotetaan tuovan helpotusta erityisesti vanhuspotilaiden kivunhoitoon. TD buprenorfiini on tarkoitettu vain vaikeiden kipujen hoitoon perehtyneiden lääkäreiden määrättäväksi. Koska TD fentanyylin annokset ovat hyvin pieniä, tulee potilaan hoitovastetta seurata tarkasti, jottei jouduta tilanteeseen, jossa potilas ei saa lievitystä, mutta hoito tuottaa kuluja.

### Yhteenveto

*“Kipulaastari” on harhaan johtava käsite, josta tulisi luopua. Tämä on erityisen tärkeätä nyt, kun markkinoilla on hyvin erilaisia opioidilaastareita. TD buprenorfiini ja TD fentanyyli eroavat toisistaan niin vaikutusmekanismiltaan, teholtaan kuin vaikutuksen kestoltaankin. Eri TD fentanyylilaastareiden välillä on merkittäviä eroja, jotka tulee tuntea. Hyvään hoitoon kuuluu potilaan kivun lievittymisen ja haittavaikutusten seuraaminen. Nyrkkisääntönä voi pitää, että TD fentanyylin annosta 50 µg/t ei tulisi ylittää muussa kuin syövästä aiheutuvien kipujen hoidossa eikä yli kahta TD fentanyylilaastaria tulisi käyttää samanaikaisesti. TD buprenorfiinin käytettäessä tulee varmistaa, että pienet annokset todella lievittävät potilaan kipua.*

Kirjallisuus ks. s. 21.



## Depottabletin murskaaminen voi johtaa henkeäuhkaavaan yliannostukseen

Lääkelaitokselle ilmoitettiin syksyllä 2008 oksikodonia sisältävän depotvalmisteen aiheuttamasta haittavaikutuksesta:

*Noin 60-vuotiaalla naispotilaalla oli levinyt keuhkospöytä. Kipuja hoidettiin oksikodonia sisältävillä depottableteilla. Eräänä aamuna potilaalla oli nielemisvaikeuksia, jolloin depottabletit annettiin hänelle murskattuina. Saman aamupäivän aikana potilaalle kehittyi hengenahdistusta. Hän sai kipulääkkeenä vielä oksikodonia sisältävää oraali-liuosta. Lisäksi iltapäivällä iholle kiinnitettiin fentanyyliä sisältävä depottaastari. Kahden tunnin kuluessa tästä potilas menehtyi.*

Oksikodoni on puhdas opioidiagonisti. Merkittävin sen liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Oksikodonia sisältävistä depottableteista vapautuu vaikuttava ainetta hitaammin kuin lyhytvaikutteisista oksikodonivalmisteista. Esimerkiksi *OxyContin*-depottabletin valmisteyhteenvedossa ohjeistetaan seuraavasti (**4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**):

*Depottabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa rikkoa,*

*pureskella eikä murskata. Tablettien rikkominen, pureskelu tai murskaaminen voi johtaa oksikodonin nopeaan vapautumiseen, jolloin lääke saattaa imeytyä henkeä uhkaavina määrinä elimistöön.*

Myös muissa Suomessa kaupan olevien oksikodonia sisältävien depottablettien valmisteyhteenvedoissa on vastaava varoitus. Fentanyyli on myös opioidi-analgeetti, jonka käyttöön liittyy myös hengityslaman riski (ks. Kalson kirjoitus tässä lehdessä).

Depottableteissa ja -kapseleissa kerta-annoksen vaikutusta on pitkitetty säätelemällä lääkeaineen vapautumista. Tätä vapautumista voidaan säädellä useilla eri mekanismeilla, mutta pääsääntöisesti tablettien tai kapselin tulee säilyä ehjänä, jotta säätelymekanismi toimisi. Tilanteissa, joissa lääkkeen pitkäaikainen vaikutus on hoitoaiheen vuoksi toivottava, päästään depottableteilla harvempaan annosteluväliin ja parempaan hoitomyöntyyvyyteen.

Eri syistä johtuvat nielemisvaikeudet ovat yleisiä etenkin vanhuspotilailla, ja tablettien murskaaminen tai kapselin avaaminen tavallista. Erään arvion mukaan sitä tapahtuu ainakin kerran viikossa yli 80 %:ssa hoitokodeista (1). Tablettien murskaamiseen liittyy epäpuhtaus- ja hävikkiriski sekä lääkeainekontaminaatioiden myötä myös allergisen reaktion riski.

Erityisesti tulee muistaa, että depottablettien ja muiden lääkeaineen vapautumista säätelevien valmistemuotojen murskaaminen voi aiheuttaa lääkkeen nopean vapautumisen ja siihen liittyen haittavaikutuksia tai yliannostusoireita (2).

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, tulisi selvittää hänen lääkkeensä valmisteyhteenvedosta, onko kyseessä tavanomainen vai depottabletti. Ensisijaisesti tulisi pyrkiä korvaamaan hitaasti lääkeainetta vapauttava valmiste sopivammalla valmistemuodolla (nestemäinen valmiste tai tavallinen tabletti, jonka mahdollisesti voi murskata) yhteistyössä lääkettä määränneen lääkärin kanssa. Lisätietoa valmisteen murskaamisesta voi saada myös esimerkiksi valmisteen myyntiluvan haltijalta, sairaala-apteekista, lääkekeskuksesta tai apteekista (1, 2).

### Kirjallisuus

1. Stubbs J, Haw C, Dickens G. Dose form modification – a common but potentially hazardous practice. A literature review and study of medication administration to older psychiatric inpatients. *Int Psychogeriatr* 2008;20(3):616–27.
2. Morris H. Administering drugs to patients with swallowing difficulties. *Nurs Times* 2005;101(39):28–30.

# Läkehaittoja ei käsitelty riittävästi lääke-esittelyissä

*Läkelaitos laati vuonna 2007 lääke-esittelyn laatukriteerit -suosituksen lääkemarkkinoinnin asiasisälön arviointia varten (1). Suositusten toteutumista käytännössä tutkittiin keväällä 2008. Selvitys tehtiin yhdessä Läkehoidon kehittämiskeskus Rohdon kanssa. Selvityksen perusteella saatiin tieto siitä, miten hyvin esittelyissä annetut tiedot vastaavat valmisteyhteenvedon tietoja ja lääkärin tiedontarpeita. Tulokset perustuvat 17 terveyskeskuslääkärin tekemiin arvioihin toimipaikoillaan pidettyjen lääke-esittelyjen tietosisällöstä ja laadusta. Tutkimuksessa arvioitiin 83 lääke-esittelyn tietosisältöä.*

Läkeyrityksen kannalta lääke-esittelyt ovat merkittävä osa reseptilääkkeiden markkinointia lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen oikeutetuille terveydenhuollon ammattilaisille. Lääke-esittelijä pitää keskimäärin noin 3–5 lääke-esittelyä päivässä. Lääkärit osallistuvat keskimäärin 2–3 kahdenkeskiseen lääke-esittelyyn kuukaudessa ja 4–5 ryhmäesittelyyn kuukaudessa (3). Lääkärin kannalta esittelyt antavat parhaimmillaan laadukasta ja ajantasaista tietoa lääkkeistä ja läkehoidosta kokonaisuutena (1, 2). Lääke-esittelyt tulevat vähenevän tulevaisuudessa (4). Tuotespesialistien/lääke-esittelijöiden määrä on vähentynyt viimeisen kolmen vuoden aikana 17 % (3).

## Lääkemarkkinointia koskeva lainsäädäntö

Suomessa lääkemarkkinoinnista säädetään läkelaisissa ja -asetuksessa. Markkinoinnin tulee aina kannustaa asianmukaiseen käyttöön ja annettujen tietojen tulee perustua hyväksytyyn ajantasaiseen valmisteyhteenvedon (5).

Läkelain mukaan lääkkeen määräämiseen tai toimittamiseen oikeutetuille henkilöille kohdistuvan läkemainonnan on sisällettävä olennaiset tiedot lääkkeestä ja sen käytöstä. Myyninedistämistoiminnan tulee kohdistua asianmukaisesti kohderyhmiin ja olla vieraanvaraisuudeltaan kohtuullista. Tietosisällöltään lääkemarkkinoinnissa tulee antaa oleelliset tiedot lääkkeen käytöstä ja turvallisuudesta. Markkinointi ei saa vaarantaa väestön luottamusta lääkkeiden määräämiseen, luovutuksen tai käytön riippumattomuuteen.

Markkinoinnissa käytettävien tiedotteiden kaikkien tietojen on oltava hyväksytyyn valmisteyhteenvedon mukaisia, täsmällisiä, ajan tasalla olevia, todennettavia ja riittävän täydellisiä, jotta lukija voi muodostaa käsityksensä lääkevalmisteen terapeuttisesta arvosta. Lääketieteellisistä julkaisuista tai tieteellisistä tutkimuksista otettujen lainausten sekä taulukoiden ja muiden havainnollisten esitysten on oltava tarkasti toistettuja ja niiden lähde täsmällisesti ilmoitettava.

## Tutkimuksen taustaa

**Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lääke-esittelyn laatukriteerien toteutumista lääke-esittelytoiminnassa.** Vastauksia ei tarkasteltu yksittäisinä tilaisuuksina, eivätkä tutkimuksen perusteella havaitut poikkeamat johda yksittäisiin viranomaistoimiin. Läkeyritystasolla olevia eroja voidaan selvittää, mutta tuloksia julkaistaan ainoastaan laajempina linjauksina. Lääkärin tai lääke-esittelijöiden nimiä ei kerätty. Tässä selvityksessä katsottiin mielenkiintoisimmaksi arvioida lääke-esittelyjä eri puolilla Suomea eri lääkärin toimesta.

**Tutkimuksen tavoitteena oli myös saada tietoa lääke-esittelyissä suullisesti annettujen tietojen asianmukaisuudesta lääke-esittelyn laatuvaatimusten osalta.** Pyrimme siis selvittämään, noudatetaanko esittelyssä valmisteyhteenvedon tietosisältöä kattavasti, myös turvallisuus- ja haittavaikutustiedoista kertoen.

Tiedot lääke-esittelyistä keräsi 17 Rohto-verkostoon kuuluvaa vapaaehtoista terveyskeskuslääkä-

riä viidestä peräkkäisestä lääke-esittelystä, johon he olivat osallistuneet. Rohto-verkoston lääkäri täytti lomakkeen esittelyn jälkeen, eikä esittelijä saanut tietää esittelyn aikana, että kyseistä esittelyä arvioitiin. Lääkärit olivat eri puolilta Suomea useista eri sairaanhoitopiireistä.

Lomakkeet palautettiin nimetöminä, eikä aineiston analysointu Lääkelaitos tiennyt tutkimukseen osallistuvien lääkärin nimiä.

Aineiston analysoi yliopiovisori Lääkelaitoksella. Tulokset esitetään absoluuttisina lukuina, jakaumina sekä aritmeettisina keskiarvoina. Lisäksi kerromme esimerkkejä vastauksista.

Rohdon kaksi asiantuntijaa vertasi ja arvioi itsenäisesti lääketieteelliseltä kannalta lomakkeisiin kirjattuja käyttöaiheita valmisteyhteenvedon tietoihin.

#### *Käyttöaiheet luokiteltiin seuraavasti*

1. *Selvä käyttöaiheen laajennus*
2. *Mahdollinen käyttöaiheen laajennus*
3. *Ei käyttöaiheen laajennusta*
4. *Ei tietoa käyttöaiheesta*

*Niiden valmisteiden kohdalla, jotka arvioijat olivat luokitelleet eri tavoin, lopulliseen luokitteluun päädyttiin keskustelun kautta.*

## Tulokset

### Esitellyt lääkkeet

Tulokset koostuvat 83:n lääke-esittelyn arvioinnista (vastausprosentti 83 %). Näissä lääke-esiteltyissä esiteltiin 54:ää eri lääkevalmistetta ja kahta hoitomuotoa. Esitteltyissä markkinoitiin 33:n eri lääkeyrityksen valmisteita.

Lääke-esitteltyissä esiteltiin tilastollista myyntiä enemmän hengityselinten sairauksien lääkkeitä, hermostoon vaikuttavia lääkkeitä ja ihotautilääkkeitä. Lääke-esitteltyissä ei markkinoitu lainkaan syöpälääkkeitä tai immuunivasteen muuntajia eikä silmä- ja korvatautien lääkkeitä tai lois- ja hyönteisten häätöön tarkoitettuja valmisteita.

### Esittelyjen kesto ja paikka

Lääke-esittelyjen kesto oli tavallissimmin 11–20 minuuttia (49 esittelyä eli 59 %), alle 10 minuutin esittelyjä pidettiin kuitenkin jopa 33:ssa (40 %) tapauksessa. Yli 20 minuutin kestoisia esittelyjä oli vain yksi. Lyhytkestoisten lääke-esittelyjen tulokset on arvioitu erillisinä.

Tutkimuksessa arvioidut lääke-esitellyt toteutettiin pääasiassa terveyskeskuksissa (68 kertaa eli 82 %), ja kaikki olivat työaikana (83 esittelyä eli 100 %). Lääke-esittelyjä pidettiin muualla kuin toimipaikassa 13 tapauksessa (16 %).

### Tutkimukseen ja esittelyihin osallistuneet

Tutkimuksen vastaajat olivat erikoistuneita (83 %) tai erikoistumattomia lääkäreitä (17 %). Lähes kaikki olivat yleislääketieteen erikoislääkäreitä. Kaikilla vastaajilla oli työkokemusta lääkärinä yli 10 vuotta ja yli puolella (59 %) heistä 16–25 vuotta.

Lääke-esittelyihin osallistui tavallisimmin useita lääkäreitä (61 kertaa eli 74 %). Yhdelle lääkärille pidettyjä lääke-esittelyjä oli tämän kyselyn mukaan vain 14 kertaa (17 %).

### Laatukriteerien toteutuminen

#### Valmisteyhteenvedon ja muun materiaalin jakaminen

Puolessa kaikista lääke-esitteltyistä jaettiin valmisteyhteenvedo (39 kertaa eli 47 %), puolessa ei (43 kertaa eli 51 %). Muuta kirjallista materiaalia jaettiin myös noin puolessa esitteltyistä. Valmisteyhteenvedon ohessa jaettiin muuta materiaalia 20 kertaa (51 %). Mikäli valmisteyhteenvedo ei jaettu, annettiin silti muuta aineistoa 19 kertaa (44 %). Valmisteen korvattavuuteen liittyvistä tiedoista keskusteltiin harvemmin lyhyissä esitteltyissä. Valmisteyhteenvedo jaettiin joka toisessa (51 %) lyhyessä lääke-esitteltyssä ja muuta materiaalia jaettiin useammin kuin pidemmissä esitteltyissä (58 % vs. 48 %).

### Hyväksytyt käyttöaiheet

Vastaaajien kirjaamia esitteltyissä mainittuja käyttöaihetietoja verrattiin lääkkeen valmisteyhteenvedon tietoihin. Tutkimuksen perusteella lääke-esitteltyissä käytetty lääkevalmisteen käyttöaihe ei kaikissa tapauksissa vastannut valmisteyhteenvedon käyttöaihetta. Kolmessa esitteltyssä vastaajan kirjaama esitteltyssä mainittu käyttöaihe oli selkeästi laajempi kuin lääkkeen virallinen käyttötarkoitus. Yhdessä esitteltyssä lääke-esitteltyjän tapa esittää valmiste tyyliin “*ylivertainen teho verenpaineessa...*” oli lääkärin mielestä epäasiallinen.

#### *Rohdon vertailun perusteella valmisteille esitettiin*

1. *Selvä käyttöaiheen laajennus 4 (7 %) esitteltyssä*
2. *Mahdollinen käyttöaiheen laajennus (lomakkeessa ei riittävästi tietoa tarkempaan luokitteluun) 12 (21 %) esitteltyssä*
3. *Ei käyttöaiheen laajennusta 43 (68 %) esitteltyssä*
4. *Ei tietoa käyttöaiheesta 2 (4 %) esitteltyssä*

Valmisteen käyttöaiheen vastaavuutta valmisteyhteenvedossa mainitun käyttöaiheen kanssa on vaikea selvittää tarkasti kyselyn avulla, koska kyseessä on vastaajan oma tulkinta asiasta.

Hyväksytyssä virallisessa valmisteyhteenvedossa kuvataan lääkkeen käyttöaihe tarkasti, jopa tarkkojen laboratorioarvojen ja riskitekijöiden kautta. Jos esiteltävän lääkevalmisteen käyttöaihetta ei tuoda tarkasti esille, esitteltyyn osallistuva lääkäri voi saada käyttöaiheesta todellista laajemman vaikutelman. Muissa maissa tehty kliininen tutkimus tiettyssä käyttöaiheessa ei välttämättä vastaa Suomen tilannetta. Käyttöaiheen “venyttäminen” katsotaan lainvastaiseksi lääkemarkkinoinniksi.

#### Tietojen alkuperä

Kliinisille tutkimustuloksille annettiin täydelliset lähdeviitteet vain 20 kertaa eli joka neljännessä

esittelyssä. Julkaisemattomia tutkimustuloksia käsiteltiin 4 esittelyssä eli 5 %:ssa lääke-esittelyistä.

### Käyttöturvallisuus

Läakerurva-asiat tuotiin vastaajien mukaan riittävän selkeästi esille 32 tapauksessa, myös haittavaikutuksista kerrottiin usein (19 kertaa). Yhteisvaikutuksista (10 kpl) ja vasta-aiheista (10 kpl) kerrottiin harvemmin. Lääkärien mielestä jopa puolessa esittelyistä ei tuotu mitään näistä tarpeeksi selvästi esille (42 mainintaa). Lyhytkestoisissa esittelyissä edellä olevia ominaisuuksia tuotiin esille yhtä usein kuin pidempikestoisissa esittelyissä.

### Lääketieteellisen merkityksen todenmukaisuus

Kun vastaajat arvioivat lääke-esittelijän pyrkimystä antaa esitelmästään lääkkeestä mahdollisimman täydelliset tiedot, asteikolla 1–5, saatiin keskiarvoksi 3. Erittäin hyvin (arvo 5) väite piti vastaajien mukaan paikkaansa vain joka kymmenennessä esittelyssä. Väitteen ei todettu pitävän paikkaansa (arvo 2) 36 %:ssa tapauksessa.

Valmisteen lääketieteellisestä merkityksestä annettiin arvioijien mukaan todenmukainen kuva kokonaisuutena suhteessa muihin hoitovaihtoehtoihin nähden asteikolla 1–5 keskiarvoksi 2,9. Erittäin hyvin (arvo 5) väite piti paikkaansa vain 8 %:ssa esittelyjä. Väitteen ei todettu pitävän paikkaansa (arvo 2) 27 %:ssa tapauksista.

Lääkevalmisteita ei vastaajien arvojen mukaan vertailtu tasapuolisesti toisiinsa 32 lääke-esittelyssä (39 %). Valmisteen vertailu oli niissä tapauksissa lääkärien kirjoittamien lisäselvitysten perusteella yksilöimätöntä tai asia esitettiin pintapuolisesti. Esittelyn kestolla ei ollut tässä merkitystä.

### Lääke-esittelyjen suuntaaminen

Lääkäreiden lisäksi hoitohenkilöstöä oli lääke-esittelyissä mukana 8 tilaisuudessa (10 %). Lääkeyritys tarjosi sairaanhoitajille suunnattua reseptilääkevalmisteen annostelun tai käyttöön liittyvää koulu-

tusta neljässä (5 %) tapauksessa. Tätä tarjosivat kaksi suurta lääkeyritystä.

### Vieraanvaraisuuden kohtuullisuus

Vieraanvaraisuutta pidettiin kohtuullisena yhtä esittelyä lukuun ottamatta. Tutkimuksessa tarkasteltiin terveyskeskuksissa työaikana pidettyjä lääke-esittelyjä.

### Muita tuloksia

Lääkkeiden hintatietoa yksityiskohtaisesti käsiteltiin 40 (48 %) esittelyssä. Sitä useammin vertailtiin lääkkeen hintaa toisen lääkevalmisteen hintaan 59 esittelyssä (71 %). Kustannusvaikuttavuutta käsiteltiin vain 9 tapauksessa (11 %). Yleensä lääkehoitoa ei vertailtu muihin hoitomuotoihin nähden 74 esittelyssä (89 %). Lääkkeen korvattavuutta käsiteltiin yli puolessa 49 esittelyistä (eli 59 %).

Käypä hoito -suosituksia käsiteltiin esittelyissä 28 kertaa (34 %) eli joka kolmannessa esittelyssä. NNT-luvuista (*Number Needed to Treat*) ei kerrottu lääke-esittelyissä kuin kahdessa tapauksessa.

Lääkärit kommentoivat esittelyjä seuraavilla sanoilla: ”*Esiteltiin tuttua lääkettä* (6 kpl), *esittely oli asiallinen* (9 kpl), *esiteltiin uutta valmistetta* (6 kpl), *esittely oli nopea, kiireinen, pinnallinen* (7 kpl). *Esittelijällä oli valmiutta vastata lisäkysymyksiin* (4 kpl).

Lääke-esittelyjen materiaalia arvioitiin tässä tutkimuksessa Lääkelaitoksen toimesta 32 (39 %) esitteen osalta. Liian pieni esitteen koko ja etenkin lääkkeen oikean ja turvallisen käytön kannalta oleelliset asiat oli hyvin usein esitetty liian pienellä tekstikoolla 10 esitteessä (31 %). Asiallisia ja selkeitä esitteitä oli 21 (66 %).

### Pohdintaa

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että hieman yli puolet (60 %) terveyskeskuksissa pidetyistä lääke-esittelyistä noudattaa hyvin lääke-esittelyjen laatuksiteerit suositusta valmisteyhteenvedon, hintatietojen sekä muun kirjallisen materiaalin osalta.

Jopa 40 % esittelyistä oli alle 10 minuutin kestoisia, joten siinä ajassa ei ehdi antamaan valmisteen merkityksestä tarkkoja tai vertailevia tietoja. Silti erot esittelyn laatuarvioinnin tuloksissa eri kestoisten lääke-esittelyjen välillä olivat pienempiä kuin odotimme. Vieraanvaraisuudeltaan lääke-esittelyt ovat asiallisia.

Tutkimusaineisto kerättiin eri puolilta Suomea, eivätkä yksittäisen esittelijän tai lääkeyrityksen esittelyt korostuneet tässä tutkimuksessa. Aineistoa voidaan pitää luotettavana arviona keväällä 2008 pidettyjen lääke-esittelyjen laadusta. Lääke-esittelijä ei tiennyt, että kyseisen lääke-esittelyn laatua arvioidaan.

Tulokset vahvistavat käsitystä, että työaikana pidetyt lääke-esittelyt ovat pääosin asianmukaisia, mutta lyhytkestoisissa esittelyissä valmisteen ei pyritä antamaan täydellisiä tietoja, vaan lääke-esittelijä jättää taustamateriaalia lääkärin käyttöön ja mainitsee kliinisestä tutkimuksesta sekä pitkää esittelyä useammin lääkkeen hinnan, mutta ei hintavertailuja.

Kliinisiin lääketutkimuksiin viitataan erittäin usein, jopa 94 %:ssa esittelyistä. Täydelliset lähdeviitteet annetaan tutkimuksista kuitenkin vain joka neljännessä esittelyssä. Kliinisten lääketutkimusten tietojen esittäminen markkinoinnissa edellyttää lääke-esittelijältä osaamista, jotta esittelyssä ei poiketa voimassa olevan valmisteyhteenvedon tiedoista. Esittelyissä mainitut valmisteen käyttöaiheet vastasivat lähes aina valmisteyhteenvedon tietoja. Tosin esittelyissä käytettiin lyhyitä käyttöaiheen sanallisia kuvauksia pitkien sijasta. Rohdon asiantuntijoiden mukaan valmisteen käyttöaihetta oli selvästi laajennettu neljässä ja mahdollisesti kahdessaatoista esittelyssä.

Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että työaikana terveyskeskuksessa pidetyt lääke-esittelyt ovat erikoistuneiden lääkärin mielestä laatuksiteerien mukaisia noin 60 %:ssa esittelyistä. Esittelijä pyrkii antamaan mahdollisimman täydelliset tiedot valmisteen lääketeollisesta merkityksestä annetaan todenmukainen



kuva 66 %:ssa tapauksista.

Lääke-esittelyissä tulisi kertoa enemmän lääkkeen turvallista käyttöä koskevista tiedoista. Haittavaikutuksia kuvattiin vain 19 kertaa. Lääkkeen yhteisvaikutuksista tai vasta-aiheista kerrottiin vain 10:ssä lääke-esittelyssä ja muista valmisteen turvalliseen käyttöön liittyneistä seikoista mainittiin 32:ssa esittelyssä. Jopa 42:ssa esittelyssä ei puhuttu näistä asioista lainkaan.

Painettujen esitteiden tiedot valmisteen turvallisen käytön osalta tulisivat olla selvästi esitetyjä. Kaiken materiaalin tulisi olla riittävällä tekstikoolla kirjoitettua.

Tämän selvityksen tulokset ovat samansuuntaisia kuin muissa lääke-esittelyjen tietosisältöä tarkastelevissa tutkimuksissa Suomessa ja ulkomailla (6–14). Useissa tutkimuksissa on todettu, että lääke-esittelyissä lääkevalmisteesta tuodaan pääasiassa esille positiivisia seikkoja ja etuja muihin lääkkeisiin tai hoitovaihtoehtoihin nähden. Lääkevalmisteen turvallisuuden liittyvistä tiedoista, haittavaikutuksista tai yhteisvaikutuksista kerrotaan esittelyissä liian vähän (6–10, 13). Ainakin lääkärit kaipasivat näistä asioita enemmän tietoa. Valmisteen hintaan ja korvattavuuteen liittyvistä tiedoista annetaan usein tietoa, mutta valmisteen lääketieteellisestä merkityksestä, epidemiologisista asioista tai kustannustietoisesta lääkkehoidosta ei puhuta tarpeeksi. Lääkäreillä on tarve saada kokonaiskäsitys lääkehoitoon vaikuttavista seikoista, joten pelkkä yhden valmisteen esittely suppeasti koetaan riittämättömäksi (6, 7). Useiden tutkimusten perusteella lääke-esittelyillä voidaan vaikuttaa lääkärin lääkkeen määräämiskäytäntöihin (12, 14, 16). Lääkäreillä on asiantuntemusta arvioida esittelyn tiedon luotettavuutta (14).

Esittelyjen tietosisällön tulisi olla lääkärille mahdollisimman hyödyllistä ja vastata lääkevalmisteen lääketieteellistä merkitystä luotettavasti (6, 7, 14–18).

Lääkäri pyrkii sitouttamaan potilaan lääkehoitoon ja pyrkii huomioimaan koko hoitoketjun (2). Lääkehoidon onnistumiseen voi vaikuttaa lääke-esittelyssä

lääkäreille annetun perusteellisen tiedon avulla. Lääkärin tulisi saada kattavat tiedot lääkkeestä ja sen turvallisesta käytöstä. Tietoa voidaan tarvita esimerkiksi maksa- ja munuaispotilaan hoitamiseen, iäkkään potilaan tai raskaana olevan naisen lääkahoitoa varten. Yhteisvaikutuksilta vältytään, kun lääkäri tietää määräämiensä lääkkeiden ominaisuudet (6).

*Tämän tutkimuksen perusteella lääke-esittelyjen laatua ja tietosisältöä voi parantaa antamalla enemmän tietoa valmisteen merkityksestä kokonaisuutena verrattuna muihin hoitomuotoihin sekä lisäämällä tietoa valmisteen haitta-, yhteisvaikutuksista sekä muista turvalliseen käyttöön liittyvistä seikoista. Esittelyjen tulisi vastata lääkärin tietotarpeisiin esimerkiksi jakamalla enemmän tietoa lääkkeeseen liittyvistä epidemiologisista tiedoista, Käypä hoito -suosituksista sekä lääkevalmisteiden kustannusvaikuttavuudesta. Lääkemarkkinoinnin tulee pysyä eettisesti uskottavana tulevaisuudessakin. Yleisesti ottaen Suomessa lääke-esittelyissä annetut tiedot vastasivat 94 %:ssa esiteltävän lääkkeen valmisteyhteenvedon sisältöä, mutta silti paljon tärkeää tietoa jäi kertomatta. Tässä tutkimuksessa 42 lääke-esittelyssä ei kerrottu lääkevalmisteen turvallisuuteen liittyvistä seikoista riittävästi.*

## Kirjallisuus

1. Kostiainen T. Suositus lääke-esittelyn laatukriteereistä. Tabu 2007;1:23.
2. Toivanen A. Perusterveydenhuollon yleislääkärin näkemys lääke-esittelyistä, Tabu 1997;3:9–10.
3. Wennerström P. Lääkeinformaatiotutkimus lääkäreille. Taloustutkimus, Helsinki 2007 (tiedonanto LT ry 16.9.2008).
4. Jormanainen V, Kaila M, Mäntyranta T. Markkinoilla olevien lääkkeiden määrä kasvaa tasaisesti. Suom Lääkäril 2008;37:3012–14.
5. Lääkelaki (395/1987) ja lääkeasetus (693/1987).
6. Helin A, Hoppu K, Klaukka T. Lääkehoidon ongelmia lääkärin näkökulmasta. Suom Lääkäril 1998;53:4235–4240.
7. Helin-Salmivaara A, Sairanen S, Klaukka T. Millaista tietoa lääkäri tarvitsee lääkkeistä ja mistä hän sen löytää? Suom Lääkäril 2000;55:4850–4853.
8. Hemminki E. Content analysis of drug-detailing by pharmaceutical representatives. Med Educ 1977;11:210–215.
9. Hemminki E. Commercial information on drugs: confusing the physician? J Drug Issues 1988;18(2):245–257.
10. Jääskeläinen S. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen tutkimus lääkäreiden tietosisällön käytettävien kirjallisten materiaalien informaatioisista, Pro Gradu, 2006, Helsingin yliopisto, Sosiaalifarmasia.
11. Smith R. Information in practice, What clinical information do doctors need? BMJ 1996;313:1062–1068.
12. McGettigan P ym. Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. Br J Clin Pharmacol 2001;51:184–189.
13. Jääskeläinen S, Närhi U. Lääke-esittelymateriaalin tietosisältö TABU 2005;5:24–26.
14. Prosser H, Walley T. Understanding why GPs see pharmaceutical representatives: a qualitative interview study. Br J Gen Pract. 2003;53(489):305–311.
15. Ziegler MG, Lew P, Singer BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. JAMA 1995;273:1296–8.
16. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? JAMA 2000;283:373–380.
17. Spurling G, Mansfield P. General practitioners and pharmaceutical sales representatives: quality improvement research. Qual Saf Health Care. 2007 Aug;16(4):266–70.
18. Wall LL, Brown D. Pharmaceutical sales representatives and the doctor/patient relationship. Obstetrics & Gynecology 2002;100:594–599.

# Ruoan vaikutus lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ravintoperäiset tekijät voivat aiheuttaa muutoksia sekä lääkeaineiden farmakokinetiikassa että farmakodynamiikassa, ja näin vaikuttaa niiden hoidolliseen tehoon ja turvallisuuteen.

Lääkeaineet annostellaan yleensä suun kautta, jolloin erityisesti niiden imeytymiseen kohdistuvat vaikutukset voivat olla merkityksellisiä. Ruoan mahdolliset vaikutukset lääkeaineen farmakokinetiikkaan korostuvat helposti silloin, kun potilas käyttää monia lääkkeitä, joita annostellaan useamman kerran vuorokaudessa.

Lääkeaineen imeytyminen voi hidastua, vähetä, nopeutua, lisääntyä tai säilyä ennallaan. Tutkittaessa ruoan mahdollista vaikutusta lääkeaineen imeytymiseen verrataan paaston aikana tai aterian kanssa otetun lääkkeen tuottamaa huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ), huippupitoisuuden ajan-kohtaa ( $t_{max}$ ) ja AUC-arvoa (pitoisuus-aika -käyrän alle jäävä ala).

## Imeytymisen hidastuminen

Hidastunut imeytyminen aiheutuu tyypillisesti alentuneesta mahan tyhjenemisnopeudesta tai ruoan aiheuttamasta mahan pH:n muutoksesta. Lääkeaineen farmakokinetiikassa muutokset

todetaan  $C_{max}$ -arvojen laskuna tai  $t_{max}$ -arvojen pitenemisenä. Imeytyneen lääkeaineen määrä, arvioituna AUC:n muutoksena, säilyy ennallaan. Erityisesti runsaasti rasvaa sisältävä ateria hidastaa mahan tyhjenemistä, mikä voi johtaa samanaikaisesti otetun lääkkeen viivästyneeseen imeytymiseen ohutsuoletta. Imeytymisen viivästyminen ruoan vaikutuksesta havaitaan usein selvimmän tutkittaessa farmakokinetiikan muutoksia tavallisen tabletti-lääkemuodon annostuksen jälkeen. Ruoan aiheuttaman absorptioon viivästyminen kliininen merkitys vaihtelee. Esimerkiksi kolesterolilääkkeiden hidastunut imeytyminen ei yleensä merkittävästi heikennä niiden terapeuttista tehoa. Sen sijaan lääkkeisiin (esim. kipulääkkeet), joiden vaikutus riippuu huippupitoisuuden saavuttamisesta tällä voi olla kliinistä merkitystä.

## Imeytymisen väheneminen

Ruoan nauttimisen yhteydessä (tai ajallisesti lähellä ruokailua) otetusta lääkkeestä imeytyy elimistöön vähemmän kuin tyhjän vatsaan otetusta. Lääkkeen farmakokinetiikassa muutos todetaan alentuneina  $C_{max}$ - että AUC-arvoina. Ruoan sisältämät aineet voivat muodostaa komplekseja lääkeaineen kanssa, jonka seurauksena lääkkeen imeytyminen heikkenee. Bisfosfonaattien imeytyminen vähenee merkittävästi, jos lääke otetaan ajallisesti lä-

hellä aterian nauttimista. Eräiden fluorokinoloni- ja tetrasykliini-valmisteiden hyötöosuuden on todettu laskevan, kun lääke otetaan maitoa sisältävien ruokien kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismina pidetään ruoassa olevan kalsiumin muodostamaa kompleksia lääkeaineen kanssa, joka imeytyy suolistosta huonosti. Ruoan sisältämät kuidut saattavat adsorboida lääkeaineita, jolloin myös imeytyminen vähenee. Esimerkiksi digoksiinin, lovastatiinin ja levotyrokseenin hyötöosuus laskee, jos ne otetaan ajallisesti lähellä kuitupitoisen ravinnon nauttimista. Ravintoperäisten tekijöiden kanssa kompleksoituminen voi olla palautuvaa, mutta voi silti johtaa lääkeaineen imeytymisen vähenemiseen, koska imeytymisen kannalta otollinen kohta (ohutsuolen yläosa) on jo ohitettu, kun lääkeaine vapautuu kompleksista. Ruoan nauttimisen myötä ohutsuolen sisällön viskositeetti saattaa lisääntyä, mikä voi muodostaa mekaanisen esteen lääkeaineen imeytymiselle ohutsuoletta.

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan lääkeaineen vaiheita elimistössä (imeytyminen, jakautuminen, metaboloituminen sekä eliminaatio) ja niiden tutkimista.

Aterian jälkeen tapahtuva mahan pH:n nousu voi alentaa emäksisten lääkeaineiden imeytymistä, koska niiden liukoisuus mahassa on tällöin vähentynyt. Indinaviirin imeytyminen vähenee merkittävästi, jos se nautitaan proteiinipitoisen ruuan kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismiksi on esitetty kohonneesta pH:sta johtuvaa vähentynyttä liukoisuutta ja lääkkeen saostumista mahassa. Ruokailun yhteydessä otettujen lääkeaineiden hajoaminen saattaa lisääntyä, koska ne viipyvät mahan happamassa pH:ssa pidempään. Tämän seurauksena hyötyosuus voi merkittävästi laskea. Ampisilliinin ja didanosinin hyötyosuudet vähenevät juuri edellä mainitulla mekanismilla.

Syömisen yhteydessä sappihappojen erityis ohutsuoleen lisääntyä fysiologisenä reaktiona. Sappihapot voivat muodostaa lääkeaineen kanssa huonosti verenkiertoon imeytyvän kompleksin. Ilmiötä on pidetty selityksenä joidenkin vesiliukoisten lääkeaineiden imeytymisen heikentymiseen. Ravintoperäiset tekijät voivat vähentää lääkeaineen imeytymistä myös estämällä *up take -transportteria* (kuljetinproteiini), jonka välityksellä lääkeaine imeytyy ohutsuolesta. Tällä mekanismilla on selitetty greippi- ja eräiden muiden hedelmämeijerijien feksofenadiinin hyötyosuutta alentavaa vaikutusta.

### **Imeytymisen nopeutuminen tai lisääntyminen**

Ruoka voi lisätä joidenkin muutoin epätäydellisesti imeytyvien lääkeaineiden absorptiota joko vähentämällä ruoansulatuskanavan motiliteettia (jolloin absorptioon erityisesti ohutsuolen yläosassa jää enemmän aikaa), lisäämällä sappihappojen erityistä tai muuttamalla mahan pH:ta. Esimerkiksi rasvaliukoisten halofantriinin ja griseofulviinin imeytymisen on todettu lisääntyvän merkittävästi, kun ne annostellaan ruokailun yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismina on pidetty sappihappojen muodostamaa kompleksia lääkeaineiden kanssa, mikä lisää lääkkeen liukoisuutta ruoansulatuskanavassa.

Toisaalta syömisen yhteydessä mahan pH nousee, mikä lisää eräiden lääkeaineiden liukoisuutta ja näin parantaa imeytymistä. Esimerkiksi sakinaviirin imeytymisen lisääntyminen voi osaksi johtua kohonneesta pH:sta aiheutuvasta lääkkeen liukoisuuden parantumisesta. Ruoka voi lisätä eräiden lääkeaineiden imeytymistä tehostamalla niiden vapautumista käytetystä lääkemuodosta.

### **Aterian koko ja koostumus**

Aterian koko ja koostumus voivat yhteisvaikutuksessa lääkeaineiden kanssa olla tärkeitä muutuvia tekijöitä. Esimerkiksi ketoprofeenin imeytyminen viivästyy enemmän, kun se nautitaan raskaan aterian yhteydessä kuin kevyen aterian kanssa otettaessa. Aterian koostumuksen merkitystä ruoan ja lääkeaineiden välisessä yhteisvaikutuksessa on tutkittu melko runsaasti. Aterian koostumuksen vaikutus riippuu paljon ruoan kanssa nautittavan lääkeaineen fysikokemiallisista ominaisuuksista. Jotkut lipidiliukoiset lääkeaineet imeytyvät paaston jälkeen huonosti ruoansulatuskanavasta, ja niiden (esim. danatsolin) hyötyosuus paranee huomattavasti, kun ne otetaan runsaasti rasvaa sisältävän aterian kanssa.

Proteiinipitoisen ruoan on osoitettu muuttavan eräiden lääkeaineiden imeytymistä merkittävästi. Esimerkiksi gabapentiinin AUC nousee 26 %, kun se otetaan proteiinia runsaasti sisältävän aterian kanssa. Kuitupitoinen ruoka voi alentaa joidenkin lääkeaineiden imeytymistä aiheuttamalla niiden adsorptiota ruoansulatuskanavassa. Levotyroksiinin ja digoksiinin hyötyosuuden on osoitettu laskevan kuituja runsaasti sisältävän aterian kanssa nautittuna. Guarumi laskee metformiinin imeytymisnopeutta sekä fenoksimetyylipenisilliinin pitoisuuksia.

### **Muutokset metaboliassa**

Ruoan jokin komponentti voi joskus vaikuttaa merkittävästi lääkeaineita metaboloivien entsyymien aktiivisuuteen. Ravinto-

peräiset tekijät voivat muuttaa lääkeaineen metaboliaa joko ensi kierron aikana tai eliminaatiovaiheessa. Mekanismina voi olla esimerkiksi vaikutus useampaan CYP-entsyymiin tai sitten spesifimpi vaikutus yhteen entsyymiin. Melko hyvin tunnettu interaktio on greippimehun vaikutus CYP3A4-entsyymiin välityksellä metaboloituihin lääkeaineisiin. Greippimehu lisää merkittävästi esimerkiksi joidenkin kalsiumkanavan salpaajien (felodipiini, nifedipiini), siklosporiinin, statiinien (lovastatiini, simvastatiini ja atorvastatiini) ja bentsodiatsepiinien (midatsolaami ja triatsolaami) pitoisuuksia. Greippimehun vaikutus CYP3A4-substraatteihin on yleensä sitä suurempi mitä enemmän nämä lääkeaineet metaboloituvat ensi kierron aikana. Yhteisvaikutuksen mekanismiksi on esitetty greippimehun aiheuttamaa suolenseinämän CYP3A4:n palautumatonta inhibitiota. Tästä johtuen estävä vaikutus voi kestää 1–3 vuorokautta. Tavallisen appelsiinimehun ei ole todettu muuttavan CYP3A4-substraattien farmakokinetiikkaa.

Eräät kaalilajikkeet sisältävät aineita, jotka voivat indusoida maksan CYP1A2-entsyymiä, ja täten nopeuttaa merkittävästi tämän entsyymiin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden eliminaatiota. Myös joidenkin liharuokien sisältämät PAH-yhdisteet voivat indusoida CYP1A2-entsyymiä.

### **Kirjallisuutta**

David Fleisher ym. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clin Pharmacokinet 1999;36:233–254.

Lars E Schmidt, Kim Dahloff. Food–drug interactions. Drugs 2002;62: 1481–1502.

Brahma N Singh. Effects of food on clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1999;37:213–255.

Peter G Welling. Effects of food on drug absorption. Annu Rev Nutr 1996; 16:383–415.

## Esimerkkejä lääkeaineiden ja ruoan yhteisvaikutuksista

	Sydän- ja verisuoni-sairauksien lääkeaineet	Huomautuksia
Ruoka lisää hyötyosuutta/ vaikutusta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodaroni</li> <li>• Propafenoni</li> <li>• Spirinolaktoni</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaliumia säästävät diureetit</li> </ul>	Runsaasti kaliumia sisältävät ruoat vaikuttavat samansuuntaisesti.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Felodipiini</li> <li>• Verapamiili</li> <li>• Simvastatiini</li> <li>• Lovastatiini</li> </ul>	Greippimehu lisää hyötyosuutta ja vaikutuksia.  Lisäksi lovastatiinin hyötyosuutta myös ruoka voi lisätä (poikkeuksena kuitupitoinen ruoka, joka voi vähentää sitä).
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoprololi</li> <li>• Propranololi</li> </ul>	Ruokailu ei vaikuta <i>slow release</i> -valmisteiden hyötyosuuteen.
	<p>Muiden terapiaryhmien lääkeaineet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gansikloviiri</li> <li>• Kefuroksiimiasetiili</li> <li>• Sakinaviiri</li> </ul>	
Ruoka vähentää hyötyosuutta/ vaikutusta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Griseofulviini</li> <li>• Itrakonatsoli</li> </ul>	Runsaarasvainen ruoka voi lisätä hyötyosuutta huomattavasti.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karbamatsepiini</li> <li>• Selegiliini</li> </ul>	Hitaasti lääkeainetta vapauttavalla lääkemuodolla ei yhteisvaikutusta.
	<p>Muiden terapiaryhmien lääkeaineet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfosfonaatit</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Norfloxasiini</li> <li>• Siprofloksasiini</li> </ul>	Kalsium (esim. maidossa), magnesium, alumiini ja rauta voivat aiheuttaa kelatoitumista.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampisilliini</li> <li>• Didanosiini</li> <li>• Indinaviiri</li> <li>• Isoniatsidi</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Litium</li> </ul>	Runsaassuolainen ruokavalio lisää litiumin eliminaatiota.



## Ambrisentaani

Volibris 5 mg, 10 mg tabletti, Glaxo Group Ltd, Britannia

Idiopaattinen pulmonaalihypertensio on harvinainen sairaus, jossa pienten keuhkovaltimoiden ahtautuminen johtaa vastuksen nousuun, lisääntyneeseen keuhkoverenpaineeseen ja lopulta sydämen oikean kammion vajaatoimintaan. Keuhkovaltimot voivat ahtautua myös keuhkoveritulpien, sidekudossairauden tai muista syistä johtuvan hypoksemian seurauksena.

Keuhkoverenpainetaudin lääkehoito on muuttunut huomattavasti viime vuosien aikana. Perinteisen lääkehoidon (antikoagulantit, diureetit, digitalisglykosidit, kalsiumestäjät) lisäksi keskitetty myyntilupa on myönnetty bosentaanille, hengitettävälle ilprostille, sildenafilille, sitaksentaanille ja nyt ambrisentaanille.

Endoteliinireseptoreita salpaa van ambrisentaanin käyttöaihe on pulmonaalihypertensiota sairastavien (WHO toimintakyvyoluokka II ja III) fyysisen suorituskyvyn parantaminen. Teho on osoitettu idiopaattisessa ja sidekudossairauteen liittyvässä keuhkoverenpainetaudissa.

Annos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa 10 mg annos saattaa olla tarpeen, mutta perifeeristä turvotusta esiintyy tällöin enemmän, ja 5 mg annoksen hyvä siedettävyys on tarkistettava ennen annoksen suurentamista. Nykyisen tiedon mukaan hoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei liity keuhkove-

renpainetaudin pahenemista.

*Valmistetta saavat määrätä vain kardiologian, keuhkosairauksien tai reumatologian erikoislääkärit.*

### Farmakodynamiikka ja -kinetiikka

Ambrisentaani on endoteliinireseptoriantagonisti. Endoteliini (ET-1) on voimakkaasti verisuonia supistava aine, joka myös edistää solujen proliferaatiota ja fibroosia. ET-1-pitoisuudet plasmassa ja keuhkoissa ovat suurentuneet sydän- ja verisuonisairauksissa, ja myös keuhkoverenpainetaudissa suurentuneet pitoisuudet korreloivat sairauden vaikeusasteeseen ja ennusteeseen.

Endoteliinin haitalliset vaikutukset välittyvät verisuonten sisällän lihaksen ja sydänlihaksen soluissa olevan ET-reseptorin alatyypin A:n kautta. ET-reseptorin alatyypin B:tä on endoteelisoluisissa, missä se muun muassa vapauttaa typpioksidia ja prostasykliiniä ja näin vaikuttaa verisuonia laajentavasti ja proliferaatiota vähentävästi. Ambrisentaani salpaa, kuten sitaksentaanikin, enemmän ET<sub>A</sub>- kuin ET<sub>B</sub>-reseptoreita. Selektiivisyyden ansiosta ET<sub>B</sub>-reseptoreiden välittämien positiivisten vaikutusten odotetaan säilyvän.

Ambrisentaani imeytyy nopeasti, eikä ruokailulla ole siihen vaikutusta. Vakaa tila saavutetaan neljässä vuorokaudessa.

Ambrisentaani glukuronisoituu useiden UGT-isoentsyymien vaikutuksesta ja osin metaboloituu myös oksidatiivisesti CYP3A4-, CYPA5- ja CYP2C19 -entsyymien vaikutuksesta. Ambrisentaani ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu annettaessa ambrisentaania samanaikaisesti varfariinin, sildenafilin, ketokonatsoolin tai digoksiinin kanssa.

### Teho

Ambrisentaanin kliinistä tehoa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa 12 viikon tutkimuksessa (AMB-320 ja -321) sekä kahdessa avoimessa tutkimuksessa. Satunnaistetuissa tutkimuksissa oli yhteensä 394 potilasta, joista 262 sai ambrisentaania 2,5 mg, 5 mg tai 10 mg/vrk. Kaksoissokkoutetkimuksia jatkettiin avoimena tutkimuksina pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi.

Ensisijainen päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelymatkan piteneminen. Lumekontrolloitujen tutkimusten lähtötilanteissa kävelymatkat olivat 341±76 m ja 348±84 m. Kävelymatkat pitenevät ambrisentaania 5 mg/vrk tai 10 mg/vrk saaneilla keskimäärin 45 m ja 53 m enemmän kuin lumehoidetuilla (yhdistetty analyysi). Lisäksi seurattiin *Borgin dyspnea* -indeksiä ja fyysistä suo-

rituskykyä SF-36 *Health Survey* -asteikolla, jotka molemmat parantivat tilastollisesti merkitsevästi. Ambrisentaani vähensi sairaalahoidon tarvetta. Tutkimuksen AMB-321 aikana sairaalaan joutui 14 % lumella hoidetuista, 5 % ambrisentaanin annoksella 2,5 mg ja 3% annoksella 5 mg hoidetuista.

Sidekudossairauteen liittyvässä keuhkoverenpainetaudissa vain 10 mg annoksella saavutettiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Kaikkiaan annoksen suurentaminen paransi vastetta vaikeassa (luokka III) taudissa. Avoimessa 36 potilaan tutkimuksessa puolet potilaista siirtyi 10 mg annokseen.

### Haittavaikutukset ja turvallisuus

Arvio perustuu noin 700 ambrisentaania saaneen potilaan tietoihin. Yli 85 % on käyttänyt lääkettä vähintään 6 kuukauden, 70 % vähintään vuoden ja 9 % vähintään 3 vuotta. Varsinaisissa kliinisissä tutkimuksissa oli vajaat 500 potilasta.

Yleisimpiä ja lääkeryhmälle tyypillisiä haittoja olivat päänsärky, punastuminen, nenän tukkoisuus ja ääreisturvotukset. Turvotus lisääntyy annoksen myötä ja voi erityisesti iäkkäillä olla vaikeakin.

Ensimmäinen endoteliinireseptoriantagonisti bosentaani aiheuttaa maksaentsyymien kohoamista melko usein, joten ambrisentaanin mahdollista maksatoksisuutta seurattiin tarkoin. Normaaleja maksaentsyymien yläraja-arvoja kolminkertaisesti ylittäviä arvoja tavattiin 2,5 mg annoksella 3 kertaa, 5 mg annoksella 6 kertaa ja 10 mg annoksella 7 kertaa.

Hemoglobiinin keskiarvon pieneni neljän ensimmäisen hoito-

viikon aikana -8,3 g/l (eniten 10 mg annoksella) ja lasku näytti tasoittuvan seuraavien kahdeksan viikon aikana. Hemoglobiiniarvo laski 17 potilaalla (6,5 %) yli 15 % lähtötasolta ja alle normaalin arvon.

### Käytön vasta-aiheet ja varotoimet

ASAT ja ALAT on mitattava ennen hoidon aloittamista, eikä hoitoa tule aloittaa, jos arvot ovat yli kolminkertaiset normaalin ylärajaan verrattuna. Maksaentsyymien kuukausittaista seuranta suositellaan. Vaikea maksan vajaatoiminta on käytön vasta-aihe.

Ambrisentaanin hoidon saa aloittaa hedelmällisessä iässä oleville naisille vain negatiivisen raskaustestin jälkeen ja kun käytössä on luotettava ehkäisy. Eläinkokeissa ambrisentaani on teratogeeninen.

Koska endoteliinireseptoriantagonistien käyttöön liittyy hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen pienenemistä, hoidon aloittamista ei suositella, jos potilaalla on kliinisesti merkitsevä anemia.

### Kirjallisuus

Halme M. Uusia lääkkeitä keuhkoverenpainetaudin hoitoon. *Duodecim* 2006;122:1055-63.

Price LC, Howard LS. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: rationale and place in therapy. *Am. J Cardiovasc Drugs* 2008; 8:171-185.

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

Ambrisentaani on keuhkoverenpainetaudin hoitoon tarkoitettu endoteliinireseptoriantagonisti, joka salpaa erityisesti haitallisia, suonia ahtauttavia vaikutuksia välittäviä ET<sub>A</sub>-reseptoreita. Ambrisentaani parantaa pulmonaalihypertoniaa sairastavien suorituskykyä ja hidastaa taudin etenemistä. Ambrisentaanin maksahaitat saattavat olla vähäisempiä kuin ensimmäisen endoteliinialpaajan bosentaanin, mutta toistaiseksi ambrisentaanin tehosta ja haitoista ei ole pitkäaikaista kokemusta.

### Kalson artikkeliin liittyvä kirjallisuus (sivut 10-11)

1. Hamunen K, Paakkari P, Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002-2006. *European Journal of Pain* (in press).
2. Teske J, Weller JP, Larsch K ym. Fatal outcome in a child after ingestion of transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med* 2007;121:147-51.
3. Solassol I, Bressolle F, Caumette L ym. Inter- and interindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72-hour transdermal applications in cancer pain patients. *Ther Drug Monit* 2005;27:491-8.
4. Coopman V, Cordonnier J, Pien K, Van Varenbergh D. LC-MS/MS analysis of fentanyl and norfentanyl in a fatality due to application of multiple Durogesic( transdermal therapeutic systems. *Forensic Science International* 2007;169:223-7.

## Oma lääkehaittahavaintomme

# Toistuva anafylaksia hengitystieinfektion yhteydessä

### Potilaamme

Yliopistosairaalan ihotautiklinikkaan tuli terveyskeskuslääkärin läheteellä 50-vuotias terve mies toistuneen anafylaksiareaktion selvittämistä varten. Potilaalla ei ollut käytössä säännöllistä lääkitystä. Hän käytti satunnaisesti asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia sisältäviä lääkevalmisteita särkyyn tai flunssaoireisiin. Potilas ei tiennyt olevansa allerginen millekään, joskin hän kertoi saavansa hyttysenpuremista isoja paukamia. Atooppisena pidettyä kämmenihottumaa potilaalla oli ollut kouluiässä. Sitä oli hoidettu kortikosteroidivoitein, eikä ihottumaa aikuisiällä enää esiintynyt. Parikymppisenä kehittynyt tyreotoksikoosi oli hoidettu oireettomaksi leikkaushoidon ja lyhyehkön lääkehoidon avulla.

Jouluna 2000 potilaalla oli hengitystieinfektio, jota hoidettiin lääkärin kirjoittamalla kefaleksiinilääkityksellä ja lisäksi potilas otti apteekista ostamaansa asetyylisalisyylihappoa sisältävää lääkettä ja kurkkutabletteja. Antibioottikuurin kestänyt pari päivää potilaalle kehittyi lääkkeiden oton jälkeen vajaassa tunnissa voimakas hengenahdistus sekä kielen, nielun ja kasvojen turvotus. Potilas selvisi ensiapuhoitoon ja tilanne laukesi adrenaliinilla. Erityisiin lääkerajoituksiin ei tämän kohtauksen jälkeen katsottu olevan aiheutta ja kefaleksiinilääkitystä käytettiin myöhemmin ilman ongelmia.

Keväällä 2007 hengitystieinfektion yhteydessä potilaalle kehittyi kuitenkin uudelleen kasvojen ja nielun turvotus, johon liittyi yleistynyt nokkosrokko. Ennen tämän reaktion puhkeamista potilas oli hoitanut itseään ibuprofeenia sisältävällä lääkeellä ja kurkkutableteilla. Ensiapuhoidon antanut lääkäri lähetti potilaan myöhemmin allergiaselvityksiin.

Anafylaksian selvittämiseksi potilaalle tehtiin ihopistokokeita. Histamiinireaktion keskihalkaisija oli 5 mm. **Laajoja ihotestisarjoja testattaessa ainoa merkityksellinen positiivinen reaktio todettiin klooriheksidiinille (0,5 % vedessä).** Potilaalla oli testiin tullessaan mukanaan myös itsehoitovalmisteena ostettu kurkkutabletti, joka murskattiin ja sellaisenaan pistotestinä testattaessa aiheutti histamiinia suuremman reaktion (8 mm), kuten myös klooriheksidiini (9 mm). Kurkkutabletissa oli myös bentsokaiinia, joka ei aiheuttanut ihotestireaktiota. Potilas oli syönyt kyseistä kurkkutablettia kahdesti, kerran vuonna 2000 ja toisen kerran vuonna 2007. Lapsuudessa käsi-ihottumaan käytetyt, mahdollisesti klooriheksidiiniä sisältäneet lääkevoiteet eivät potilaan muistikuvan mukaan aiheuttaneet ihoreaktiota, mutta jotkut viime vuosina sääri-ihottuman hoitona olleet kortikosteroidia ja klooriheksidiiniä sisältäneet voiteet aiheuttivat ihossa pikemminkin lisäpunoittelua kuin paranemista.

### Pohdinta

Klooriheksidiini aiheuttaa kosketusallergiaa yleisemmin kuin välitöntä allergiaa. IgE-välitteinen allergia klooriheksidiinille saattaa tunnetusti aiheuttaa vaikeitakin yleisreaktioita käytettäessä klooriheksidiiniä sisältäviä antiseptivalmisteita esimerkiksi toimenpiteiden yhteydessä (1). Heikon ihotestireaktion kehittäneet potilaat toisaalta reagoivat paikalliseen käyttöön usein vain lievällä ihon punoituksella (2).

Antimikrobisena aineena klooriheksidiiniä saattaa esiintyä esimerkiksi kosmetiikassa ja lääkevoiteissa, kirurgisissa saippuissa, hammastahnoissa, suuveissä, käsien ja haavan puhdistusaineissa. Klooriheksidiinin esiintyminen myös suun kautta otettavissa, elimistöön imeytyvissä valmisteissa oli yllättävää lääkärillekin.



# Isotretinoiinin käyttöön liittyvä raskaudenehkäisyohjelma ja luotettava ehkäisyn tarve

Lääkelaitoksen antaman selvityksen mukaan potilaamme käyttämien kurkkutablettien lisäksi ei klooriheksidiiniä ole muissa Suomessa markkinoilla olevissa vastaavissa itsehoitovalmisteissa. Yleisessä käytössä olevien, myös itsehoitovalmisteina myytävien paikallishoitovoiteiden lisäksi klooriheksidiiniä esiintyy pieniä määriä yksittäisessä nenäsumutteessa, emätinvoiteessa, suugeelissä ja -liuoksessa sekä mahahappoa neutraloivassa tuotteessa.

Tutkittaessa äkillisen nokkosrokon, angioedeeman tai hankalan anafylaktistyyppisen reaktion kehittäneitä potilaita kannattaa huolella selvittää potilaan edeltävästi käyttämät tuotteet koostumustietoja myöten. Tunnettu, melko tavallisena pidetty allergeeni saattaa joskus löytyä yllättävästikin tuotteesta.

## Kirjallisuus

1. Garvey LH, Roed-Petersen J, Menne T, Husum B. Danish Anaesthesia Allergy Centre – preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1204–9.
2. Aalto-Korte K, Mäkinen-Kiljunen S. Symptoms of immediate chlorhexidine hypersensitivity in patients with a positive skin prick test. *Contact Dermatitis* 2006;55:173–7.

Lääkelaitos muistuttaa, että isotretinoiinihoidon aikana on käytettävä ainakin yhtä, mieluummin kahta toisiaan täydentävää raskaudenehkäisymenetelmää. Syynä tähän on isotretinoiinin si-kiöepämuodostumia aiheuttava vaikutus.

Aknen hoitoon käytettävälle isotretinoiini- ja retinoidivalmisteille määrättiin 1.3.2005 lähtien ehdot, jotka koskevat kyseisten lääkkeiden käyttöä silloin, kun potilaana on hedelmällisessä iässä oleva nainen. Rajoituksilla on tarkoitus minimoida tästä lääkkeestä johtuvat epämuodostumat ja raskaudenkeskeytykset.

Lääkelaitoksen tietoon on tullut, että tiukoista rajoituksista huolimatta isotretinoiinihoidon aikaisia raskauksia ilmaantuu edelleen. HUSin yhteydessä toimivan Teratologisen tietopalvelun tietokantaan on aikavälillä 1.3.2005–31.8.2008 kertynyt 15 raskauden aikaista, 16–39-vuotiaita naisia koskevaa isotretinoiini-alkutietoa. Kelan tilastojen mukaan noin 9 700:lle tämän ikäiselle naiselle oli samalla aikavälillä myönnetty korvauksia isotretinoiini-alkutiedoista. Kun suhteutetaan Teratologisen tietopalvelun lukuja Kelan tilastoihin, voidaan päätellä, että isotretinoiinin määräämistä koskevien tiukennettujen rajoitusten jälkeen 16–39-vuotiaista naisista raskaaksi tuli isotretinoiini-alkutietojen aikana 1,5 tuhannesta (1,5 %). Todennäköisesti raskauksia isotretinoiinihoidon aikana on ollut vielä enemmän, sillä vain osa näistä raskauksista lienee Teratologisen tietopalvelun tiedossa.

Isotretinoiinihoidon aikana luotettavia ehkäisymenetelmiä ovat hormonaalinen yhdistelmä-ehkäisyvalmiste tai kierukka, joiden lisäksi tulisi käyttää kondomia tai muuta estemenetelmää.

Ehkäisy on aloitettava kuukausi ennen hoidon aloittamista, ja sitä on jatkettava **vähintään** kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen, vaikka potilaalla ei olisi-kaan kuukautisia. Raskaustesti on tehtävä ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 5 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta.

Tämän lisäksi isotretinoiini- ja retinoidivalmisteille on voimassa seuraavat määräyset:

- Lääkevalmistetta saadaan toimittaa vain ihotautilin erikoislääkäreiden määräyksellä.
- Lääkkeen määrääminen ja toimittaminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on rajoitettu 30 päivän lääkitykseen yhdellä reseptillä, ja hoidon jatkaminen vaatii uuden lääkemääräyksen.
- Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, kirjoitettu lääkemääräys on voimassa seitsemän (7) päivää lääkemääräyksen kirjoittamisesta.
- Myyntiluvan haltijat on velvoitettu liittämään lääkkeen valmisteyhteenvedon raskaudenehkäisyohjelmaan.

Suomessa myyntiluvan ovat saaneet seuraavat isotretinoiinia sisältävät valmisteet: *Roaccutan*, *Isotretinoin Actavis*, *Isotretinoin Alternova*, *Isotretinoin Orifarm*, *Isotretinoin Ratiopharm* ja *Isotretinoin Sandoz*.

Käyttötarkoituksena on hyväksytty vaikea, aikaisempaan asianmukaiseen systeemiseen antibioottihoitoon ja paikalliseen hoitoon reagoimaton akne, kuten nodulaarinen akne, *acne conglobata* tai akne, johon liittyy pysyvän arpeutumisen vaara.

Marja-Leena Nurminen  
ylilääkäri, lääketurvaosasto



## Kasvirohdosvalmisteiden turvallisuus

*Kasvirohdosvalmisteiden turvallisuusarviointi on muuttunut systemaattisemmaksi EU:n lääkelainsäädännön ja EMEAn kasvirohdosvalmistekomitean (HMPC) perustamisen myötä. HMPC on luonut ohjeistoja sekä kliinisen että prekliinisen tutkimuksen ja arvioinnin tueksi. Tällä hetkellä esimerkiksi pitkäaikaisessa käytössä vaikeasti havaittavat haittavaikutukset, kuten perimämyrkyllisyys, syöpäriski ja lisääntymismyrkyllisyys ovat erityisesti arvioinnin kohteena. Kuitenkin kasvirohdosvalmisteiden epämääräinen asema elintarvikkeiden ja varsinaisten lääkkeiden välillä aiheuttaa ongelmia sekä selkeiden ohjeistojen luomisessa turvallisuustutkimuksiin ja arviointiin että varsinaisessa turvallisuusarviointityössä.*

### Ovatko kasvirohdosvalmisteet lääkkeitä?

Euroopan yhteisössä rohdosvalmisteita säädellään lääkelainsäädännön yhteydessä toisin kuin esimerkiksi Yhdysvalloissa (1). Suomessa nämä valmisteet tulivat lääkelainsäädännön piiriin vuonna 1994. Rohdosvalmiste-nimike on viime vuosina virallisesti poistunut, kun direktiivin 2004/24/EY mukaan tuotiin termit kasvirohdosvalmiste (*herbal medicinal product*) ja perinteinen kasvirohdosvalmiste (2, 3). Kasvirohdosvalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedon omaisia yhteisömonografioita Euroopan lääkeviraston (EMA) kasvirohdosvalmistekomiteassa (HMPC), joka on perustettu edellä mainitun direktiivin pohjalta vuonna 2004. Tämän komitean pyrkimyksenä on yhdenmukaistaa Euroopassa vallitsevaa käytäntöä kasvirohdosvalmisteiden osalta.

Periaatteessa kasvirohdosvalmiste käy läpi saman lääkeviranomaisarvioinnin kuin perinteinen lääkevalmiste ja siltä vaaditaan laatu- ja kliininen dokumentaatio. Riippuen valmisteesta se voi

saada myyntiluvan kasvirohdosvalmisteena nk. vakiintuneeseen käyttöön perustuen (*well established use, WEU*) tai se voidaan rekisteröidä nk. perinteisenä kasvirohdosvalmisteena (*traditional use, TU*). Tähän arviointiin otetaan kantaa myös HMPC:n yhteisömonografioissa. WEU:lla myyntilupa vaadittava dokumentaatio perustuu aiemmin julkaistuun kirjallisuuteen, mahdollisesti muuhun täydentävään materiaaliin, kuten itse valmisteella tehtyihin tutkimuksiin ja asiantuntijayhteenvetoihin. Perinteinen käyttö määritellään WEU:n osoituksen puuttuessa turvallisella lääkkeenomaisella käytöllä 30 vuoden ajalta, josta 15 vuoden ajalta on osoitettu näyttö EU:ssa.

### Miten kasvirohdosvalmisteiden hyöty-haittasuhde arvioidaan?

Tavanomaisilla lääkkeillä turvallisuuden arviointi on aina hyötyhaittasuhteen arviointia ja vaihtelee aineryhmästä ja käyttötarkoituksesta toiseen. Kasvirohdosvalmisteilla taas hyöty on paljon

epämääräisempi käsite, johtuen jo valmisteiden luokittelusta vakiintuneen käytön ja kokemuserän eli perinteen pohjalta. Kasvirohdosvalmisteiden käyttöaiheet eivät ole näihin päiviin saakka olleet kovin vakiintuneita, mutta HMPC:n arviointityön kautta käyttöaiheiden määrittely on saanut systemaattisempia ja tieteellisempiä piirteitä (4, 5). Koska kasvirohdosvalmisteiden hyöty ei ole samalla tavalla selkeästi osoitettu tai osoitettavissa kuin tavanomaisilla lääkkeillä, niiden arvioinnin yhteydessä turvallisuuteen kiinnitetään erityistä huomiota.

### Turvallisuus

EU:n kasvirohdosvalmisteita koskevien arviointiohjeistojen mukaan melkoinen osa toksisuustutkimuksista voidaan korvata kirjallisuuteen perustuvalla selvityksellä, joka on käytännössä valmisteyhteenvedon muotoisen yhteisömonografian perustana oleva arviointiraportti. Tällaisia toksisuustutkimuksia ovat muun muassa akuutin ja subkroonisen

toksisuuden tutkimukset. Perusteena on se, että useimmat toksisuuden ilmenemismuodot, jotka yllämainituissa tutkimuksissa tulevat esiin, ovat helpommin havaittavissa pitkäaikaisessa kasvirohdosvalmisteiden käytössä. Tiettyyn rajaan asti tämä varmastikin pitää paikkansa.

### Riittääkö pitkä kokemus ja käyttö turvallisuuden takaajaksi?

Kuten lääkeainetoksikologiasta hyvin tiedetään, noin 10 % lääkeaineista vedetään pois markkinoilta jonkin vakavan haittavaikutuksen takia. Usein kysymyksessä on hyvin harvinainen, vain laajassa käytössä esiin tuleva ja todettava haitta. Tällainen oli esimerkiksi praktololin aiheuttama okulokutaaninen syndrooma. Joskus kuitenkin haitta on hyvin yleinen, esimerkkinä vaikkapa koksibien aiheuttama sydäninfarktirisikin lisääntyminen. Voidaan vain arvailla, kuinka hyvin tämänkaltaiset haittavaikutukset voitaisiin todeta kasvirohdoksilla, joilla ei ole ainakaan tähän asti ollut järjestelmällistä seuranta. Myyntiluvan haltijoiden mielestä pitkäaikainen käyttö takaa (lähes) täydellisen turvallisuuden, mutta toisaalta myös kasvirohdosvalmisteista on paljon esimerkkejä haittavaikutuksista, jotka on todettu vasta hyvin pitkän käytön jälkeen (esimerkiksi aristolokkiahapon aiheuttama munuaistoksisuus, 6).

### Mitkä potentiaaliset haitat tulisi erityisesti huomioida?

On kuitenkin sellaisia haittavaikutuksia, joiden havaitseminen tavanomaisessa käytössä on usein vaikeaa tai kokonaan mahdotonta. Tällaisia ovat muun muassa

lisääntymis- ja sikiöhaitat, syöpä ja perimämyrkyllisyys. Lisääntymis- ja sikiöhaittojen sekä syöpävaarallisuuden suhteen *HMPC* on ottanut kannan, että perusteelliseen arviointiin ja mahdollisesti asianmukaisten tutkimusten vaatimiseen ei ryhdytä, jos mitään hälyttävää käytön yhteydessä tai julkaistussa kirjallisuudessa ole ilmennyt (5). Syöpävaarallisuuden arvioinnissa vaikuttaa tietenkin perimämyrkyllisyystutkimusten antama tietous, mikäli se on saatavilla.

Perimämyrkyllisyyden arviointia ja tutkimista varten *HMPC* on tehnyt ohjeiston, joka tuli voimaan vuonna 2007 (7). Ohjeiston mukaan kasvirohdosvalmisteilta vaaditaan portaittainen testaus, jossa aluksi valmiste tutkitaan Amesin testillä, joka on klassinen *in vitro* -bakteerimutaagenisuustesti. Jos tässä testissä



havaitaan positiivinen tulos, seuraavaksi potentiaalinen perimämyrkyllisyys tutkitaan nisäkäsolutestillä (hiiren lymfoomasolutesti) ja lopuksi *in vivo* -testillä (esim. hiiren luuytimen mikrotomatesti). Negatiivinen Amesin testin tulos vaaditaan perinteisen kasvirohdosvalmisteiden nk. yhteisölistalle pääsemiseen, joka on

EU:ssa sitova. Tällä hetkellä nimenomaan puuttuvan tai epätyydyttävän Amesin testin takia monikaan perinteinen valmiste ei ole päässyt yhteisölistalle.

### Erityisryhmät kasvirohdosvalmisteiden käyttäjinä

Kasvirohdosvalmisteiden käyttö lasten erilaisten oireiden hoidossa on varsin laajaa Keski- ja Etelä-Euroopassa. Pohjoismaissa lasten hoitoon suhtaudutaan paljon pidättyvämmiin. Yleensä kasvirohdosvalmisteista ei ole olemassa varsinaista tutkimustietoutta lasten hoidosta, vaan käyttö on käytännössä kokemusperäistä. Näin on ollut näihin päiviin asti myös varsinaisten lääkeaineiden suhteen, mutta lasten lääkehoitoa koskevat lait ja aloitteet ovat muuttamassa suhtautumista radikaalisti. Missä määrin kasvirohdosvalmisteiden käyttöä pelkätään kokemusperäisesti lasten oireiden hoidossa voidaan puolustaa nykytilanteessa, on kysymys, johon ei ole olemassa helppoa ratkaisua. Yleisimmät Keski-Euroopassa suosittujen kasvirohdosvalmisteiden lasten käyttöaiheet painottuvat yskän ja vilustumisoireiden lievittämiseen. Näissä kasvirohdosvalmisteissa on usein korkea etanolipitoisuus, joka tuo oman piirteensä niiden turvallisuuden arvioon haettuun käyttöaiheeseen nähden. Pohjoismainen kanta edellä mainittuun on tois-taiseksi ollut varautunut.

Toinen erityisryhmä, johon tulisi kiinnittää huomiota, on lisääntymiskykyiset naiset. Tutkittua tietoa kasvirohdosvalmisteiden käytöstä tällä erityisryhmällä ei ole eikä käyttäjäkokemuksia ole saatavilla. Harhaanjohtava on kuitenkin käsitys, että tämä erityisryhmä on täysin rinnastettavissa muihin aikuisiin lääkehoi-

don kohteena. Kasvirohdosvalmisteiden käyttö raskaana olevilla tai imettävillä naisilla lienee varsin yleistä, mutta periaatteessa siihen tulisi suhtautua pidättyvästi. Kasvirohdosvalmisteiden käyttöä raskauden ja imetyksen aikana on käsitelty vastikään julkaisussa *Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana* (8).

### **Yhteisvaikutukset muun lääkehoidon kanssa**

Kliinisesti merkittävät mäkikuisman yhteisvaikutukset monen perinteisen lääkevalmisteen kanssa entsyymi- ja kuljetusproteiini-induktion seurauksena ovat varmaankin useimpien terveydenhoidossa työskentelevien ihmisten tiedossa (9). Ei ole tiedossa, kuinka paljon muut kasvirohdosvalmisteet aiheuttavat yhteisvaikutuksia muun lääkityksen kanssa, joskin tapausselostuksia ja viitteenomaista tietoutta on kerätty moniin katsausartikkelihin (10, 11). Muun muassa Neidonhiuspuu- ja Ginseng-valmisteiden on raportoitu vaikuttavan herkään varfariinihoidon tasapainoon. Yhteisvaikutusmahdollisuuksien tutkiminen ennaltaehkäisevästi *in vitro* -menetelmillä ei ainakaan toistaiseksi kuulu kasvirohdosvalmisteilta vaadittaviin turvallisuustutkimuksiin, mutta tilanne voi muuttua, kun EMEA lähitulevaisuudessa ryhtyy saattamaan ajan tasalle vanhaa suositusta yhteisvaikutusten testaamiseksi.

### **Nykytilanne ja tulevaisuus**

Vaikka kasvirohdosvalmisteet lainsäädännöllisesti ovat lääkkeitä, niiden kliiniset dokumentaatiovaatimukset myyntiluvan/rekisteröinnin saamiseksi poikkeavat jossain määrin tavannaisten lääkevalmisteiden arvioinnista. Tälle asiantilalle on monta syytä. Varmastikin direktiiviä säätäessään lainsäätäjä on ottanut huomioon kasvirohdosvalmisteiden "luonnollisuuden", pitkäaikaisen käytön ja näennäisen turvallisuuden. Eräs tärkeä syy on kaupallinen: kauan mark-

kinoilla olevia kasvirohdosvalmisteita ei voida patentoida. Toisin sanoen niillä ei ole suojaa, ja näin puuttuu myös kannustin toksisuustutkimusten tekemiseksi. Toinen tärkeä näkökohta liittyy tieteelliseen tutkimukseen ja testimenetelmiin. Kasvirohdosvalmisteet ovat hyvin monimutkaisia seoksia, joiden tutkiminen ja varsinkin tulosten tulkinta asettavat melkoisia haasteita lähestymistavoille, jotka perustuvat yhden hyvin luonnehditun molekyylin tutkimiseen kerrallaan. Tulevaisuudessa nousee yhä tärkeämpänä seikkaana esille rajanveto kasvirohdosvalmisteiden ja samoja ainesosia sisältävien ravintolisien välillä. Tässä rajanvedossa yhteistyö Euroopan lääke- ja elintarviketurvallisuusviranomaisten välillä on erittäin tärkeää. Selkeiden säännösten ja käytäntöjen puuttuessa voidaan päätyä tilanteeseen, jossa yhä useampi kasvirohdosvalmiste vähitellen siirtyy ravintolisävalmisteksi, joiden arviointi ei turvallisuuden osalta vastaa lääkedirektiivin vaatimuksia ja joilla ei ole käyttöaihetta sairauden hoitoon.

**Olavi Pelkonen on Euroopan lääkeviraston EMEAn kasvirohdosvalmistekomitean (HMPC) toksikologinen asiantuntija.**

**Anneli Törrönen on HMPC:n jäsen.**

### **Kirjallisuus**

1. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä.
2. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/24/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön

säännöistä annetun direktiivin 2001/83/EY muuttamisesta perinteisten kasvirohdosvalmisteiden osalta.

3. Koski, S. Mitä tapahtuu rohdosvalmisteille? TABU Lääketietoa Lääkelaitokselta 2006;2:25–26.
4. Guideline on Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs/entries to the Community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations (EMEA/HMPC/104613/05).
5. Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration (EMEA/HMPC/32116/2005).
6. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int* 2008;74:158–169.
7. Guideline on Assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations (EMEA/HMPC/107079/07).
8. Malm H, Vähäkangas K, Enkovaara A–L, Pelkonen O. Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana. Lääkelaitos 2008.
9. Holstege CP, Mitchell K, Barlotta K, Furbee RB. Toxicity and drug interactions associated with herbal products: ephedra and St. John's Wort. *Med Clin North Am* 2005;89:1225–1257.
10. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006;78:2131–2145.
11. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006;78:2146–2157.

## Rohdokset haittavaikutusrekisterissä

Vuosina 2000–2008 Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on ilmoitettu kaikkiaan 22 kertaa epäilystä kasvirohdosvalmisteen tai ravintolisän aiheuttamasta haitasta (1). Haitat koskivat 21 eri tuotetta. Ainoastaan Herbalife-tuotteista saatiin kaksi ilmoitusta. Kummassakin ilmoituksessa epäiltiin maksaan kohdistuvaa haittaa. Tästä aiheesta on julkaistu artikkeli aiemmin tänä vuonna (2).

Kahdessa ilmoituksessa epäiltynä haitan aiheuttajana oli myyntiluvallinen lääke. Ravintolisä oli ollut käytössä samanlaisesti. Näiden kahden tapauksen osalta haitan syy-seuraussuhde pyrittiin arvioimaan. Muiden ilmoitusten syy-seuraussuhdetta ei ole arvioitu, vaan ne lähetettiin edelleen toimivaltaiselle viranomaiselle joko Elintarviketurvallisuusvirasto Eviraan tai Lääkelaitoksen rohdosasiatuntijoille.

### Haittavaikutuksista

Puolessa tapauksista (11 kpl) epäilyksi haitaksi ilmoitettiin maksaan kohdistunut haitta, useimmiten maksaentsyymien nousua tai maksatulehdus. Kuuksessa haittavaikutusilmoituksessa kuvattiin iho- tai allergiaoireita, kahdessa ilmoituksessa kerrottiin takykardiasta ja lopuissa ilmoituksissa (3 kpl) kuvatut oireet olivat sekalaisia, kuten erilaisia särkyjä ja turvotuksia.

Kuusi ilmoitusta luokiteltiin vakaviksi, koska niissä epäilty haitta oli ilmoittajan mukaan vaatinut sairaalahoitoa tai pidentänyt sitä.

### Lopuksi

Näiden ilmoitusten perusteella ei voida tehdä minkäänlaisia johtopäätöksiä ilmoitettujen kasvirohdosvalmisteiden tai ravintolisien

turvallisuudesta. On kuitenkin tärkeää ilmoittaa epäilemensä haitta, sillä ilman haittavaikutusilmoituksia ei voida saada signaalia.

Ilmoittajan voi olla toisinaan vaikea tietää, onko kyseessä elintarvikelainsäädännön piiriin kuuluva ravintolisä, jota valvoo Suomessa Evira vai Lääkelaitoksen valvoma kasvirohdosvalmiste tai lääke (taulukko). Suomessa viranomaisella on kuitenkin velvollisuus huolehtia väärään osoitukseen tulevat asiakirjat viipymättä toimivaltaiselle viranomaiselle. Siirrosta on myös ilmoitettava asiakirjan lähettäjälle (3).

### Kirjallisuus

1. Tiedot ajalta 1.1.2000–30.11.2008.
2. Enkovaara Anna-Liisa. Herbalifesta maksavaurioita? Suom Lääkäril 2008;6:507–509.
3. Hallintolaki 21§.

<b>Valvonta</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Omavalvonta</li><li>• Kuntien ja läänien elintarvikevalvontaviranomaiset</li><li>• Evira</li><li>• Tulli</li><li>• Kuluttajavirasto</li></ul>	<b>• Lääkelaitos</b>
<b>Keskeistä lain-säädäntöä</b>	<b>ELINTARVIKKEET</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Elintarvikelaki (23/2006), erityisesti luvut 1–3</li><li>• Kauppa- ja teollisuusministeriön asetus ravintolisistä (571/2003 ja sen muutos 672/2007) sekä erityisruokavaliomisteista (662/2000)</li><li>• Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EY) N:o 1925/2006, (EY) N:o 258/97</li></ul>	<b>LÄÄKKEET</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lääkelaki (395/1987 ja muutokset), erityisesti 30§</li><li>• Määräys 1/2005 Lääketurvatoiminta</li><li>• Lääkelaitoksen päätös lääkeluettelosta 1179/2006</li><li>• Laki ja asetus terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (1505/1994, 1506/1994)</li></ul>
<b>Markkinoille tulon edellytykset</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">Ei ennakoivalvontaa</a></li><li>• <a href="#">Ilmoitusmenettely</a></li><li>• <a href="#">Lupamenettely</a></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">Lupamenettely</a></li><li>• <a href="#">Ilmoitusvelvollisuus määrättyistä laitteista ja tarvikkeista</a></li></ul>
<b>Tuotteet</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Perinteiset elintarvikkeet</li><li>• Ravintolisät</li><li>• Osa erityisruokavaliomisteista</li><li>• Täydennetyt elintarvikkeet</li><li>• Uuselintarvikkeet</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">Lääkevalmisteet</a></li><li>• <a href="#">Perinteiset kasvirohdosvalmisteet</a></li><li>• <a href="#">Osa homeopaattisista ja antroposofisista valmisteista</a></li><li>• <a href="#">Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet</a></li></ul>



## Joulun makuja rohdoksista

Monia joulun leivonnaisten mausteita on käytetty myös lääkinnällisiin tarkoituksiin. Vuonna 1939 ilmestynyt *Kotilääkäri* -teos määrittelee lääkkeen näin:

“Lääkkeellä tarkoitetaan ainetta, jota eri tavoin elimistöön saatettuna käytetään tauteja parantamaan tai lievittämään. Lääkeaineista saadaan suuri osa kasvikunnasta, melkoinen määrä eläinkunnasta ja varsinkin nykyään valmistetaan lääkkeitä varsin

runsaasti myös kemiallisesti.” Sairaanhoidajattarien oppikirjassa vuodelta 1940 ruoansulatuskanavan lääkkeitä käsittelevässä kappaleessa mainitaan, että tavalliset mausteemme (sinappi, pippuri, turkinpippuri, inkivääri, muskotti, humala, jne.) vaikuttavat karvasaineiden tapaan ruokahalua lisäten. Farmasianoppilaille tarkoitettussa farmakognosian oppikirjassa *Suomen farmakopean rohdokset* vuodelta 1950, kuvattiin esimerkkileivonnaisissa esiintyvien rohdosten käyttötarkoituksia näin:



### Joululämpö

5 dl piimää  
50 g hiivaa  
1 dl siirappia  
1/2 rkl pomeranssinkuorta  
1/2 rkl fenkolia  
1/2 rkl kuminoita  
1/2 rkl suolaa  
300 g ruisjauhoja  
475 g hiivaleipäjauhoja

Sekoita lämpimän piimän joukkoon hiiva, siirappi ja mausteet. Alusta jauhot taikinaan. Leivo kohonneesta taikinasta kaksi leipää. Anna leipien kohota hyvin ja paista 175 °C:ssa n. 1 h. Voitele kypsät leivät siirappivedellä. Voit myös koristella leivän kuorituilla manteleilla ennen paistamista.

(Lähde: Tervetuloa Jouluihin. Valion Kokeittii, Helsinki 1981.)

### Fenkoli (Fructus foeniculi)

Rohdoksena käytetyt lohkohedelmät ovat yleensä lohjenneet hedelmiksiinsä. Fenkolia käytetään limaa irrottavana yskänlääkkeenä sekä suolistokaasuja poistavana lääkkeenä. Huomattava merkitys fenkolilla on myös mausteena.

### Inkivääri (Rhizoma zingiberis)

Inkivääriä viljellään juurakokappaleista samaan tapaan kuin meillä perunaa. Sato korjataan n. vuoden kuluttua istuttamisesta. Juurakot kuoritaan osittain tai kokonaan ja kuivataan auringossa. Inkivääriä käytetään ruokahalua lisäävänä lääkkeenä, maunparannusaineena ja taloudessa mausteena. Farmakopean inkiväärivalmiste on *sirupus zingiberis*.

### Kaneeli (Cortex cinnamomi cassiae, Cortex cinnamomi ceylanici)

Kassiakaneelia käytetään lääkkeissä maunparannusaineena (corrigens). Ikivanhoista ajoista sitä on käytetty mausteena. Farmakopean kassiakaneelivalmisteita ovat *tinctura cinnamomi cassiae* sekä *tinctura aromatica* ja *tinctura aurantii composita*, joista kahdessa viime mainitussa rohdos on eräänä aineosana. Ceylon-kaneelia käytetään samoin kuin kassiakaneelia. Kun lääkemääräyksellä määrätään cortex cinnamomi'a on aina annettava cortex cinnamomi ceylanici'a.

### Kardemumma (Fructus cardamomi)

Rohdos kerätään ennen kodan täydellistä kypsymistä, jotta se kuivattaessa ei aukeaisi. Apteekissa se säilytetään kokonaisena

ja ennen hienontamista on hedelmän seinät poistettava. Rohdosta käytetään ruuansulatusta edistävänä ja vatsalääkkeenä sekä mausteena. Kardemumma on aineosana seuraavissa farmakopean valmisteissa: *tinctura aromatica*, *tinctura aurantii composita* ja *tinctura rhei amara*.

### Kumina (Fructus carvi)

Haihtuvaa öljyä (*aetheroleum carvi*) käytetään suolistokaasuja poistavana lääkkeenä sekä yleisesti mausteena. Suomalainen kumina on tutkimuksissa osoittautunut erittäin aromiseksi ja siis rohdoksena hyväksi.

### Mausteneilikka (Flos caryophylli)

Mausteneilikkaa käytetään vatsalääkkeenä sekä lääkkeiden maunparannusaineena ja taloudessa mausteena. Rohdos on aineosana farmakopean valmisteissa, *tinctura aromatica*'ssa ja *tinctura aurantii composita*'ssa. Suuri osa rohdosta käytetään tehtaissa neilikkaöljyn, *aetheroleum caryophylli*'n eristämiseen. Neilikkaöljyä käytetään antiseptisten ominaisuuksiensa takia suu- ja hammasvesiin.

### Pomeranssinkuori (Pericarpium aurantii)

Pomeranssinkuorta käytetään, kuten karvasainerohdoksia yleensä, ruokahalua lisäävänä ja ruuansulatusta edistävänä lääkkeenä; lisäksi sillä on merkitystä maunparannusaineena ja mausteena. Farmakopean pomeranssivalmisteita ovat *sirupus aurantii*, *tinctura aurantii* ja *tinctura aurantii composita*.

Suomen farmakopean kuudenteen painokseen vuodelta 1937 sisältyviä valmisteita rohdoksista:

### Aroominen tinktura (*Tinctura aromatica*)

Fructus cardamomi 25 p.-osaa  
Flos caryophylli 25 p.-osaa  
Pericarpium aurantii 25 p.-osaa  
Rhizoma zingiberis 25 p.-osaa

### Maustekakku

1 1/2 dl sulatettua voita  
4 dl fariinisokeria  
3 munaa  
4 dl vehnä jauhoja  
1 dl manteleita  
6 pomeranssinkuorta  
1/2 tl neilikkoita  
1/2 tl kanelia  
1/2 tl kardemummaa  
1 1/2 dl kermaa  
2 tl soodaa

*Sulatettu voi ja sokeri hierotaan vaahdoksi ja siihen sekoitetaan vatkatut munat, hienonnetut mausteet, kerma, johon on sekoitettu sooda sekä vehnä jauhot. Taikina kaadetaan voideltuun ja korppujauhoilla jauhotettuun vuokaan ja paistetaan 1 tunti uunissa.*

(Lähde: Koskimies H, Somersalo E: Keittotaito. WSOY:n Laakapainossa Porvoossa 1937.)

Cortex cinnamomi cassiae  
100 p.-osaa  
Spiritus dilutus tarvittava määrä  
ad 1000 p.-osaa

Lääkkeellinen käyttö: Sisäisesti vatsalääkkeenä (stomachicum) ja puhkulaäkkeenä eli ilmavaivoihin (carminativum) laimentamattomana 0,5–1 g päivässä tai makua/hajua parantavana aineena (corrigens) mikstuuroissa (0,5–1 %) ja tipoissa (n. 10 %).

Inkiväärisiirappi (*Sirupus zingiberis*)  
Rhizoma zingiberis 5 p.-osaa  
Spiritus 5 p.-osaa  
Glycerinum 5 p.-osaa  
Saccharum 60 p.-osaa  
Aqua destillata tarvittava määrä  
ad 100 p.-osaa

Lääkkeellinen käyttö: Makua parantavana aineena nestemäisiin seoksiin suhteessa 1:4–6.

Kaneelitinktura (*Tinctura cinnamomi cassiae*)  
Cortex cinnamomi cassiae  
20 p.-osaa

Spiritus dilutus tarvittava määrä  
ad 100 p.-osaa

Lääkkeellinen käyttö: Sisäisesti vatsalääkkeenä (stomachicum) ja makua parantavana aineena karvaanmakuisissa ja suolaisissa mikstuuroissa 0,5–1 g/100 g ja tipoissa 10 g/100 g.

Maustettu pomeranssitinktura (*Tinctura aurantii composita*)  
Pericarpium aurantii 12 p.-osaa  
Cortex cinnamomi cassiae  
5 p.-osaa  
Fructus vanillae 2 p.-osaa  
Rhizoma zingiberis 1 p.-osa  
Fructus cardamomi 1 p.-osa  
Flos caryophylli 1 p.-osa  
Spiritus dilutus tarvittava määrä  
ad 100 p.-osaa

Lääkkeellinen käyttö: Sisäisesti vatsalääkkeenä (stomachicum) 0,5–1 g tai enemmän sekä makua korjaavana aineena.

Pomeranssisiirappi (*Sirupus aurantii*)  
Pericarpium aurantii 10 p.-osaa  
Spiritus 10 p.-osaa  
Saccharum 60 p.-osaa  
Aqua destillata tarvittava määrä  
ad 100 p.-osaa

Käyttö: Todennäköisesti vain makua parantavana aineena.

Pomeranssitinktura (*Tinctura aurantii*)  
Pericarpium aurantii 20 p.-osaa  
Spiritus dilutus tarvittava määrä  
ad 100 p.-osaa

Lääkkeellinen käyttö: Makua korjaavana aineena mikstuuroissa tai vastaavissa seoksissa, 1–2 g tai enemmän 100 grammassa ja tipoissa 10 g/100 g.



Euroopan lääkeviraston (EMA) alainen kasvirohdosvalmistekomitea (HMPC) on saanut valmiiksi fenkolimonografiat ja kasvimonografia- ja luettelotyöryhmän (MLWP) vuoden 2008 työsuunnitelmaan on merkitty valmisteltaviksi monografiat kuminalle ja inkiväärille. Fenkolirohdoksille on hyväksytty perinteisen kasvirohdosvalmisteen käyttötarkoitukset samoihin vai-voihin kuin mihin rohdosta on käytetty menneinä vuosina – ilmavaivojen hoitoon ja vilustumisen yhteydessä käytettynä liman irrotukseen. Hyväksytyt käyttötarkoitukset perustuvat yksinomaan rohdosten pitkään jatku-neeseen käyttöön. Hienonnetusta rohdoksesta valmistetaan kiehu-vaan veteen hauduttaen rohdos-tee. Fenkoliteetä ei kuitenkaan suositella käytettäväksi alle 4-vuotiaille lapsille.

Vuodet vierivät ja aika kuluu. Mielenkiintoista on, että rohdos-asioita löytyy monista eri yhteyk-sistä – menneistä ja nykyisistä. Jotkin asiat syystä tai toisesta ei-vät katoa. Joulun mauissa perin-teisillä rohdoksilla tulee aina ole-maan oma paikkansa.

**Kiitokset apteekkari Bengt Mattilalle siirappien ja tinktuuroiden lääkkeellisten käyttötarkoitusten selvittämisessä.**

### *Prinsessan piparkakut (n. 250 kpl)*

215 g vaaleata siirappia  
425 g jauhosokeria  
5 rkl sakeata kermaa  
140 g voisulaa  
1 rkl hienonnettuja pomeranssinkuoria  
1 tl neiliköitä  
1 tl maustepippuria  
1 tl inkivääriä  
2 tl kanelia  
4 munankeltuaista  
2 tl soodaa  
900 g jauhoja

*Siirappi ja sokeri kiehautetaan. Seosta hämmennetään, kunnes se jäähtyy. Sit-ten hämmennetään sekaan kerma, joka saa mielellään olla hapanta, jäähtynyt voisula, keitetyt, puhdistetut ja hie-noksisilputut pomeranssinkuoret ja hienoksi survotut mausteet. Munan-keittuaiset lisätään yksitellen. Sooda ja jauhot sekoitetaan ja seulotaan sekä sotketaan taikinaan, joka jätetään seu-raavaan päivään jäykistymään, jotta se olisi helpompaa leipoa. Leivotaan pari koekekkiä ja ne paistetaan ennen koko taikinan leipomista. Leivinpöy-dälle ei pidä ottaa tarpeettoman paljoa jauhoja. Kakut leivotaan sydämen-muotoisiksi ja paistetaan kohtalaisen kuumassa uunissa.*

*(Lähde: Åkeström J: Suuri keittokirja (Prinsessojen keittokirja). Kustannus-osakeyhtiö Otavan kirjapaino Helsin-gissä 1939.)*

### **Kirjallisuus**

Soininen G: Kotilääkäri – terveyttä ja sairautta koskevien asiain aakkoselli-nen hakemisto. Werner Söderström Osakeyhtiön Kirjapainossa Porvoossa 1939.

Vartiainen I: Lääkeaineoppi – sairaan-hoitajattarien oppikirja II. Werner Sö-derström Osakeyhtiön Laakapainossa Porvoossa 1940.

Karma H, Hobin N: Suomen farmako-pean rohdokset – farmakognosian op-pikirja farmasiaoppilaille farmaseutti-tutkintoa varten. Mercatorin Kirjapai-no 1950.

Suomen farmakopea, kuudes painos. Valtioneuvoston kirjapainossa, Helsin-gissä 1937.

HMPC Working Party on Community Monographs and Community List (MLWP): Work Programme 2008. Läh-de (13.11.2008): <http://www.emea.europa.eu/pdfs/humen/hmpc/mlwp/mlwpworkprogramme.pdf>

Human Medicines – Herbal Medicinal Products: Publication and consultation of Community monographs. Lähde (13.11.2008): <http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm>

Tervetuloa Joulu. Valion koekeittiö, Helsinki 1981.

Koskimies H, Somersalo E: Keittotaito. WSOY:n Laakapainossa Porvoossa 1937.

Åkeström J: Suuri keittokirja (Prinses-sojen keittokirja). Kustannusosakeyh-tiö Otavan kirjapaino Helsingissä 1939.



## Kohti yksilöllisempää lääkehoitoa

Farmakogenetiikan hyödyntäminen lääkekehityksessä ja lääkeshoidossa

Farmakogenetiikalla tarkoitetaan tutkimusta, jossa selvitetään perimän (eli geenien ja alleelien) pienten yksilöllisten erojen vaikutusta lääkevastaukseen.

Mitä merkitystä farmakogenetiikalla on? Onko se muuta kuin kliinisestä todellisuudesta kaukana olevien tutkijoiden hössötystä omissa seminaareissaan genetiikan vaikutuksesta lääkehoitoihin? Mitä tekemistä sillä on käytännön potilastyön kanssa? Jos joku lääke ei auta tai se aiheuttaa haittavaikutuksia, lääke vaihdetaan toiseen. Mihin siinä farmakogenetiikkaa tarvitaan? Tosiasia kuitenkin on, että tehottomat lääkehoidot ovat rahan ja ajan tuhlausta, altistavat potilaan turhille ja joskus vakaville riskeille.

### Lääkekehitys ja potilaiden valinta

Farmakogenetiikka ja muut molekyylibiologian sovellutukset ovat jakamassa sairauksia alatyyppeihin ja samalla potilaita yhä pienempiin ryhmiin. Hoidon tehokkuus ja turvallisuus voi lisääntyä, kun hoito on kohdistettu oikeaan potilasryhmään. Syöpätaudeissa ollaan pisimmällä farmakogenetiikan hyödyntämisessä. Monien syöpätyyppien biologian parempi ymmärtäminen on tarjonnut edullisia kohteita uusille lääkeai-

neille, jotka vaikuttavat spesifisti patogeneesin kannalta tärkeisiin prosesseihin. Esimerkkinä potilaskokoon rajaamisesta on rintasyöpälääke trastuzumabi, joka on HER2-valkuaisaineen tunnistava vasta-aine. Sitä käytetään ainoastaan potilailla, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2-proteiinia tai joiden kasvaimissa todetaan HER2-geenin monistuma. Näin kohdentamalla hoito oikeaan potilaskokoon lääkkeen teho maksimoidaan.

### Lääkehoidon turvallisuuden edistäminen

Farmakogenetiikan avulla pystytään jo lääkekehityksen aikana rajaamaan lääkettä käyttävää potilaskokoa niin, että siihen valikoituisivat vain ne potilaat, jotka oikeasti hyötyvät lääkkeestä ja joille se aiheuttaa mahdollisimman vähän haittoja. Tämä on tärkeä edistysaskel, koska vain pieni osa lääkkeistä – klinisiin tutkimuksiinkaan selvinneistä vain noin joka yhdeksäs – pääsee markkinoille saakka. Suurimmat syyt lääkekehityksen keskeyttämiseen ovat teho- ja turvallisuusongelmat, kumpikin erikseen aiheuttaa noin 30 % epäonnistumisista (1).

HIV-lääke abakaviirilla lääketurvallisuutta lisätään farmakogenetiikan avulla. Kliinisissä lääketutkimuksissa noin 5 % abakaviiria saaneista potilaista sai yliherkkyysoireita ja joissakin tapauksissa se johti kuolemaan.

Tutkimukset osoittivat, että HLA-B\*5701 -alleelia kantavista potilaista yliherkkyysoireita saa abakaviirihoidon aikana 48–61 %, kun taas potilaista, joilla ei ole HLA-B\*5701 -alleelia, yliherkkyysoireita saa vain 0–4 %. HLA-B\*5701 -testaus on siksi tehtävä kaikille HIV-potilaille ennen abakaviirihoidon aloittamista. Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B\*5701 -alleelia, ellei se ole hoitohistorian ja resistenssitutkimusten perusteella ainoa hoitovaihtoehto näille potilaille. Näin geenitestaus voi siis olennaisesti pienentää vakavan haittavaikutuksen riskiä.

Yksilöiden väliset erot lääkeaineiden aineenvaihdunnassa ovat hyvin suuria, jopa monikymmentä satakertaisia. Lääkeaineenvaihdunnan ollessa hyvin hidas, potilaalle tulee helposti haittavaikutuksia lääkkeestä. Hyvin nopea aineenvaihdunta taas ilmenee usein riittämättömänä lääkevastauksena. Käytännön lääkehoidon kannalta merkityksellisiä ovat sellaiset muutokset, joissa osa yksilöistä on selvästi normaalin vaihtelun ulkopuolella. Geenisiruja, joilla voidaan testata tätä perimän vaihtelua, on jo kaupallisesti saatavilla. Niiden käyttö on vielä hyvin harvinaista johtuen muun muassa siitä, että yksilöiden välinen vaihtelu johtuu myös monista tekijöistä kuin perimästä. Farmakogeneettisen tiedon hyödyntäminen arvioivissa prospektiivisissä hoitotutkimuksissa on vielä aika vähän.



## Vaikutukset lääkevalvontaan

Farmakogeneettinen tieto monimutkaistaa lääkkeen hyöty/riskisuhteen arviointia. Testaus saattaa paljastaa useita potilasryhmiä, joilla saman lääkkeen teho tai turvallisuus on erilainen. Tämän seurauksena hyöty/riski-suhde segmentoituu. Euroopan lääkeviraston (EMA) farmakogenetiikkatyöryhmä (PGWP) on käynyt neuvotteluja lääkeyritysten kanssa farmakogeneettisen tutkimustiedon hyödyntämiseksi. Ongelmana on tiedon luotettavuus, joka voi estää tutkimusten normaalin viranomaisarvioinnin. Lääkeyritysten pelkona on, että viranomaiset rajoittavat lääkkeen käyttöä alustavien geenitestien perusteella. Sellaiset rajoitukset olisivat kaupallisesti ja käytännön potilashoidon kannalta hankalia, koska lääkkeen käyttöön liittyisi mahdollisesti vaikeasti saatavan geenitestin käyttö. Alkuvaiheessa tiedot käsitellään ilman seuraamuksia. Toistaiseksi on saatu aikaan kansainvälinen suositus farmakogenetiikan yhtenäisestä terminologiasta (2). PGWP on julkaissut alustavia suosituksia farmakogenetiikan hyödyntämisestä farmakokineettisissä sekä syöpä- ja kardiovaskulaarisairauksien kliinisissä tutkimuksissa (3–5). Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen FDA on jo lisännyt joidenkin lääkkeiden, esimerkiksi varfariinin ja 6-merkaptopuriinin, valmisteyhteenvetoihin farmakogeneettistä tietoa ja annos-suosituksia eri potilasryhmille. Yksi lääkevalvontaviranomaisten tulevaisuuden haasteista onkin löytää farmakogeneettisen tiedon paikka niin uusien lääkkeiden myyntiluvan arvioinnissa kuin yksittäisen potilaan lääkehoidossa.

## Vaikutukset lääkkeiden määräämiseen, jakeluun ja kustannuksiin

Farmakogenetiikan avulla voidaan periaatteessa osaltaan parantaa paitsi lääkkeen hyöty-riskisuhdetta, myös lääkkeiden kustannus-hyötysuhdetta. Samalla



kuitenkin tullaan riippuvaisiksi testeistä, joilla sairautta tai potilasta tyypitetään. Testit lisäävät kustannuksia ja monimutkaistavat diagnostiikkaa ja hoitoa. Tilanne mutkistuu huomattavasti, jos hoidossa tarvitaan useita testejä, joiden perusteella valitaan muutama lääke useiden ehdokaiden joukosta. Kuka vastaa testauksen kustannuksista? Pitäisikö apteekkien osallistua farmakogeneettisen tiedon tulkintaan? Kyseessä on samantyyppinen toiminta kuin lääkkeiden yhteisvaikutusten seulonta – tulokset eivät ole aina helposti käytäntöön sovellettavia. Testaus voidaan joutua uusimaan sairauden siirtymässä uuteen vaiheeseen. Lääkkeen määräjän näkökulmasta hoidon valinnasta on tulossa monimutkainen prosessi. Geneettisen tiedon tulkinta voi olla eetti-

sesti ja tieteellisesti haastavaa. Monimutkaistunut diagnostiikka ja pienentyneet potilasryhmät voivat lisätä yksittäisen potilaan hoidon kustannuksia. Tämä puolestaan pakottaa viranomaiset ja lääkeyritykset kehittämään uudenlaisia korvausmekanismeja, jotka voidaan esimerkiksi sitoa potilaiden hoitotuloksiin.

## Pohdintaa

Farmakogenetiikka tulee siis autamaan potilaalle mahdollisimman tehokkaan ja turvallisen lääkehoidon löytämisessä. Kehitys tähän suuntaan on alkanut, kuten edellä esitetyt esimerkit osoittavat. Lääkehoidon räätälöinti vaikuttaa koko lääkkeen elinkaareen ja kaikkiin lääkealan toimijoihin.

## Kirjallisuus

1. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Rev Drug Discov* 2004;3:711–5.
2. ICH Topic E 15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/12851706enfin.pdf>
3. Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/12851706enfin.pdf>
4. Reflection Paper on Pharmacogenomic in Oncology <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/12843506endraft.pdf>
5. Reflection Paper on the use of Genomics in Cardiovascular Clinical Trials <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/27878906enfin.pdf>

# Onko tämä lääkeaine tai lääkevalmiste?

## Uusi hakuohjelma Lääkelaitoksen verkkosivuilla

Lääkelaitos on laatinut verkkosivuilleen (<http://classification.nam.fi/indox/nam/luokittelu.jsp>) helppokäyttöisen hakuohjelman, jonka avulla väestö, yritys tai tulli voivat saada tietoa, onko valmiste lääkevalmiste tai onko valmisteen sisältämä aine lääkeaine vai ei. Ohjelma on tarkoitettu ohjeelliseksi avuksi.

Uusi ohjelma sisältää tiedot niistä Lääkelaitoksen lainvoimaisista luokittelupäätöksistä (vuodesta 2001 lähtien), joissa Lääkelaitos on luokitellut tietyn valmisteen lääkkeeksi. Uudessa ohjelmassa on mukana myös Lääkelaitoksen lääkeluettelosta antaman päätöksen (1179/2006) liitteet. Liitteet sisältävät ohjeellisen luettelon lääkkeeksi luettavista aineista. Hakuohjelma sisältää lisäksi uusien myyntiluvallisten lääkevalmisteiden vaikuttavien aineiden nimet.

Uusi ohjelma helpottaa ja nopeuttaa valmisteen luokan selvittämistä yhdellä haulilla. Aiemmin Lääkelaitos julkaisi tietoja vuosi kerrallaan eikä lääkeluettelopäätökseen voinut kohdistaa hakua.

Rajanvetoa käydään usein ravintolisien, kosmeettisten valmisteiden, biosidien, lääkinnällisten laitteiden ja lääkkeiden välillä. Valmisteen tuoteluokituksen selvittäminen on tärkeä, koska eri valmisteita koskee eri lainsäädäntö maahantuonnin, myynnin ja markkinoinnin osalta ja koska eri valmisteet kuuluvat eri valvontaviranomaisen toimivaltaan. Lääkkeet kuuluvat lääkelainsäädännön piiriin, ravintolisät elintarvikelainsäädännön ja kosmeettiset valmisteet kosmetiikkalainsäädännön piiriin.

Lääkelaitoksen toimivaltaan kuuluu luokitella tuote lääkevalmisteeksi tai aine lääkeaineeksi. Lääkelaitos tekee valmisteiden luokittelun valmistekohtaisesti arvioiden sitä koostumuksen, ainesosien vaikutusmekanismien, markkinointiväitteiden ja annostuksen perusteella.

Kuva 1. Esimerkki hausta.

Haku lääkeaineesta: kamferi

Päivämäärä	Nimi	Lähde
	Lääkelaitoksen lääkeluettelosta antama päätös	Liite 1
2002-09-02	Fixal Ultra Plus voide	Päätös
2003-01-17	Kamferasiva hierontavoide	Päätös
2002-08-14	Lämpövoide	Päätös
2002-09-02	Medical Plaster	Päätös
2003-02-27	Poy-aijan	Päätös
2003-06-19	Satinpas baastari	Päätös
2002-05-08	Tiger Balm Liniment Inzerib	Päätös
2002-05-08	Tiger Balm Plaster Cool 10x14 cm voide	Päätös
2002-05-08	Tiger Balm Plaster Warm	Päätös
2002-01-24	Tiger Balm Soft voide	Päätös
2003-01-17	Tiger Balm Soft voide	Päätös
2002-05-08	Tiger Muscle Rub	Päätös
2004-11-03	Vigrosal B voide	Päätös
2004-06-29	WHST jalkavoide	Päätös

Kuva 2. Esimerkki hakutuloksesta.

Tuula Nousu, lakimies ja Kristiina Pellas, yliproviisori

## Sunset clause -artiklan ensimmäiset vaikutukset lääkevalmisteiden myyntilupiin ja rekisteröintiin

Lääkediirektiivien uudistaminen vuonna 2004 sisälsi ns. *Sunset clause* -artiklan. Artiklan mukaan lääkkeen myyntilupa tai rekisteröinti raukeaa, jos valmistetta ei ole tuotu kauppaan kolmen vuoden kuluessa myyntiluvan tai rekisteröinnin myöntämisestä tai kaupan pitäminen on ollut yhtäjaksoisesti keskeytyneenä kolmen vuoden ajan (artikla on täytäntöön pantu lääkelain 29 §:ään). Artiklan säätämisen tarkoituksena ja tavoitteena oli varmistaa se, että myyntiluvalliset lääkevalmisteet ja rekisteröinnit tulevat luvan myöntäneen jäsenvaltion markkinoille ja siten potilaiden käyttöön.

Lain oikeusvaikutukset alkoivat Suomessa 7.11.2008, jolloin raukesi 250 myyntilupaa. Lisäksi myyntiluvan haltija peruutti 441 raukeamisuhan alaisena ollutta myyntilupaa ennen 7.11.2008. Suurin osa rauenneista ja peruutetuista myyntiluvista koski rinnakkaislääkkeitä. Raukeamisuhan alaisista 261:stä homeopaattisten valmisteiden rekisteröinneistä raukesi 173 kappaletta. Edellä mainittujen myyntilupien ja rekisteröintien raukeaminen ei vaikuta ihmisten tai eläinten lääkehoitoon Suomessa, sillä kyseiset valmisteet eivät olleet täällä kaupassa.

Lääkelain 29 § mahdollistaa jatkossa sen, että myyntilupien ja rekisteröintien hallinto kohdistuu juuri niihin lääkevalmisteisiin, jotka ovat tarkoitettu Suomen markkinoille ja potilaille. Lääkelaitos tulee kuukausittain julkaisemaan listan rauenneista myyntiluvista ja rekisteröinneistä.

Satojen myyntilupien raukeaminen herättää kysymyksen, miksi Suomessa oli haettu myyntilupia niin monille lääkkeille, joita ei haluttu tuoda markkinoille. Tilanne selittyy EU:n lääkevalvonnan erikoisuudella, jonka mukaan lääkkeen myyntilupa voidaan hakea eri maassa kuin minä markkinoille se on tarkoitettu. Niinpä Suomeen jätettiin satoja myyntilupahakemuksia vuosina 2003–2005 siinä toivossa, että Lääkelaitos myyntiluvan myöntettyään ryhtyisi viitemaana hoitamaan näiden lääkkeiden valvontaa muiden maiden puolesta. Lääkelaitoksen kaltaisen pienen lääkeviraston rahkeet eivät riitä sellaisen urakan hoitamiseen. Suomen terveydenhuollon ulottu-  
mattomissa olleet lääkkeet olisivat siis käenpojan lailla vieneet elintilaa Suomen terveydenhuollon kannalta tärkeitä lääkevalvontatehtäviltä. *Sunset clause* mahdollistaa jatkossa sen, että myyntilupien ja rekisteröintien hallinto kohdistuu juuri niihin lääkevalmisteisiin, jotka ovat tarkoitettu Suomen markkinoille ja potilaille.

Aiheesta lisää Lääkelaitoksen verkkosivuilla otsikolla 'Myyntilupien ja rekisteröintien raukeaminen (*Sunset clause*)' osoitteessa [http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/myyntilupa-asiat/myyntilupien\\_raukeaminen](http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/myyntilupa-asiat/myyntilupien_raukeaminen).

Risto Salmi  
neuvotteleva lakimies

Pekka Kurki  
professori, osastopäällikkö

## Lääketilasto 2007 ilmestynyt

Lääkelaitoksen ja Kansaneläkelaitoksen yhteisjulkaisu Suomen Lääketilasto 2007 on ilmestynyt. Julkaisu jaetaan mm. apteekeille, sairaala-apteekeille ja lääkeyrityksille.

Vuonna 2007 lääkkeiden kokonaisymyynti (2,5 miljardia euroa) kasvoi lähes kuusi prosenttia vuodesta 2006. Avohoidon osuus myynnistä oli 84 %, mistä reseptilääkkeiden osuus oli 73 % ja itsehoitolääkkeiden osuus 11 %. Reseptilääkkeiden myynti kasvoi kaikkiaan noin 4 %, vaikka hintakilpailun vuoksi useiden reseptilääkeryhmien myynti rahassa mitattuna väheni kulutuksen kasvusta huolimatta. Itsehoitolääkkeiden myynnissä tapahtui vuonna 2006 notkahdus, minkä seurauksena viime vuoden myynti kasvoi 15,5 % edellisvuoteen verrattuna. Sairaaloissa käytettyjen lääkkeiden osuus myynnistä oli 16 %.

Lääketilaston voi tilata sähköpostilla (tilaukset@nam.fi) tai puh. (09) 4733 4289.

Tinna Voipio, tutkija



## Miksi kaikkia eläinrokotteita ei saa käyttöön Suomessa?

Suomella on virallinen tautivapaus mm. sikojen Aujeszky'n taudista, naudan tarttuvasta rinotrakeiitista (IBR/IPV), siipikarjan rinotrakeiitista (ART/TRT/SHS) ja Newcastlentautiin liittyen vapaus olla rokottamatta tautia vastaan. Lisäksi Suomessa on vastustettu kansallisesti monia tauteja. Suomi on vapaa esimerkiksi sikojen PRRS-taudista (porcine reproductive and respiratory syndrome) ja lähes vapaa naudan tarttuvasta virusripulista (BVD). Viimeksi mainitut taudit ovat EU:n alueella yleisiä eikä niitä vastusteta yhteisötasolla. Suomelle on tärkeää pysyä näistäkin taudeista vapaana, koska sairauksista aiheutuu suuria taloudellisia tappioita ja niiden kontrolloinnista lisätyötä ja lisäkustannuksia. Osana tautivastustusta Lääkelaitos ja Evira valvovat eläinrokotteiden laatua ja turvallisuutta. On tärkeää, että eläinlääkärit tietävät, mitä riskejä liittyy erityisluvallisten tuotantoeläinrokotteiden käyttöön. Tarve koulutukselle on ilmeinen.

Suomen hyvään eläintautitilanteeseen on monia syitä. Tarttuvia tautteja on vastustettu Suomessa järjestelmällisesti jo kauan. Monissa tapauksissa tautivapaus on perintöä ajalta, jolloin tilakoko oli pieni ja eläinten liikkuvuus oli vähäistä. Tautivapaus on merkittävä etu Suomen kotieläintuotannolle, mutta tilakoon kasvaessa ja eläinten liikkuvuuden lisääntyessä Suomeen on tullut "uusia" tauteja, kuten sirkovirukseen liittyvä PMWS ja *Lawsonia intracellulariksen* aiheuttama proliferatiivinen enteropatia. Näiden tautien hallinnassa tarvittaisiin uusia rokotteita. Ennaltaehkäisevä rokotus on houkutteleva ajatus antibioottipoliittisesta ja taloudellisesta näkökulmasta, mutta rokotteiden käyttöön voi liittyä riskejä, joita on arvioitava huolellisesti ennen rokotteen käyttöönottoa – erityisesti silloin, kun rokotteella ei ole myyntilupaa. Elävään rokotteeseen liittyy vaara siitä, että rokotteessa onkin mukana siihen kuulumattomia organismeja. Myös rokotevirus voi alkaa levitä ja jopa aiheuttaa tautia. Tämän vuoksi on tärkeää selvittää, miten valmisteen laatuvaatimuksissa on otettu huomioon vapaus Suomen kannalta tärkeistä taudinaiheuttajista.

### Elävä rokote ja vieraat organismit

Kirjallisuudessa on lukuisia esimerkkejä rokotteiden aiheuttamista ihmisten ja eläinten sairastumisista rokotteen saastuttaneen viruksen seurauksena (1–4). Nämä ns. rokotekontaminaatiot ovat vähentyneet merkittävästi viime vuosien aikana, koska lääkevalmisteiden laatuvaatimuksia on tiukennettu, lääkkeiden hyvien tuotantotapojen (GMP) vaatimuksia on korostettu ja valmistajien laadunvalvontaa on kehitetty. Tästä huolimatta kontaminaatiota on pidettävä yhtenä



Kuva: Anniina Kivilahti

suurimmista eläinrokotteiden laatuongelmista, koska rokotevirus kasvatetaan soluviljelmässä ja mikä tahansa muu näissä soluissa kasvava virus voi lisääntyä tämän kasvatuksen aikana. Elävässä rokotteessa kontaminaatiovirus on myös elävä. Inaktivoitussa rokotteessa kontaminoiva viruskin on yleensä inaktivoitunut.

Evira tutkii otantana eläinrokotteita myös rokotteisiin kuulumattomien organismien varalta. Vuosina 1998–2004 löydettiin tutkimuksista 43 erästä PCR-menetelmällä pestivirusgenomia 6 erästä (14 %) ja näistä yhdestä osoitettiin elävä BVD-virus (5). Tässä tapauksessa elävä virus ei onneksi löytynyt sika- eikä nautarokotteesta. BVD-virus on pestivirus ja BVD-viruskontaminaatio sikarokotteessa voisi aiheuttaa sioissa pestivirusvasta-aineiden muodostumisen. Näiden vasta-aineiden toteaminen sikaruttovapauteen liittyvissä seurantalutkimuksissa herättäisi epäilyn sikarutosta, mikä laukaisisi mittavat viranomaistoimenpiteet, koska sikarutto on vastustettava tauti EU:ssä. Pestiviruksen suhteen PCR-positiivisia rokote-eriä on löytynyt myös vuoden 2005 jälkeen.



## Rokotevirus voi aiheuttaa taudin

Tanskaan levisi eurooppalaisen tyyppin PRRS-tauti 1992. Vuonna 1996 siellä päätettiin ottaa käyttöön elävä rokote, jossa oli amerikkalaistyyppin PRRS-rokotevirus-kanta. Uusi rokotevirus aiheutti tautipurkauksia Tanskassa (6). Eläinrokotteen myyntilupaa edeltävissä tutkimuksissa rokoteviruksen leviämiskaavaa pyritään selvittämään mahdollisimman tarkasti, jotta saadaan selville, mitä reittejä rokotevirusta erittyi (esim. ulosteeseen, sylkeen) ja miten kauan tämä erityks kestää. Myyntilupahakemuksen käsittelyn aikana viranomaiset arvioivat tehtyjä tutkimuksia ja havaittuihin ongelma-kohtiin puututaan. Tällöin on mahdollista tuoda esiin myös kansallisia tautivapautteen liittyviä näkökulmia. On ongelmallista, että EU:ssa tehdyn linjauksen mukaan eläinrokotteiden valmistajilla ei ole velvollisuutta tutkia rokoteeriä erikseen sellaisten kontaminaatioiden varalta, joilla on merkitystä vain niille harvoille jäsenvaltioille joilla on kansallinen tautivapaus tietyistä taudeista (7). Siten Suomi ei voi erikseen vaatia, omaan tautitilanteeseensa vedoten, että valmistajien olisi testattava valmis rokote esimerkiksi BVDV:n varalta.

### Eritystilanteeseen erityislupa – vai eikö sittenkään?

Suomi on pieni markkina-alue, joten läheskään kaikkiin tauteihin ei ole myyntiluvallista rokotetta. Eläinlääkärillä on tällöin mahdollisuus hakea erityislupaa tukun tai apteekin kautta Lääkelaitokselta lääkevalmistelle, jolle on olemassa erityinen hoidollinen tarve. Vastuu erityisluvallisen lääkevalmisteen laadusta, tehosta ja turvallisuudesta on aina sillä eläinlääkärillä, joka antaa valmisteen. Poikkeuksena tästä ovat sellaiset eläinrokotteet, joihin katsotaan liittyvän erityisen suuria riskejä, kuten tuotantoeläimille käytettävät rokotteet. Näistä Lääkelaitos tekee hyöty-haitta-arvion: valmisteen käytöstä odotettavat hyödyt on oltava merkittävät verrattuna valmisteen mahdollisiin haittoihin,

jotta erityislupa voitaisiin myöntää. Eläintautivapaus ei saa vaarantua eikä vastustettavien tautien seuranta vaikeutua rokotusten vuoksi. Toisin kuin myyntilupaprosessin yhteydessä Lääkelaitoksella ei ole mahdollisuutta vaikuttaa erityisluvallisen valmisteen laatuun. Siten tilanteissa, joissa Lääkelaitos päätyy tarkasteluun siihen, ettei valmisteen virusturvallisuus ole hyväksyttävä, Lääkelaitos ei voi sysätä vastuuta eläintautivapauden menettämisestä yksittäiselle eläinlääkärille.



Kuva: Anniina Kivilahti

### Tulevaisuuden haasteita

Uusia tauteja vastaan tarvittavien uusien eläinrokotteiden tarve on lisääntynyt merkittävästi viimeisen kahden vuoden aikana. Tarve lisääntyy varmasti edelleen tuotantorakenteen muutoksen myötä ja paineet saada käyttöön näitä uusia valmisteita lisääntyvät. Lääkevalvontaviranomaisen tehtävä on vaalia tautivapautta eläinrokotteiden turvallisuus- ja laadunvalvonnan keinoin. Eräkohtainen laadunvalvonta ja rokoteerien testaus ovat osa viranomaisen suorittamaa eläinrokotteiden turvallisuuteen liittyvää toimintaa. Pohjoismailla on kansallisen tautivapauden osalta yhteisiä intressejä, joten olisi tärkeää luoda puitteet tälle viranomaisyhteistyölle.

### Kirjallisuus

1. Jörgensen PH, Jensen Handberg K, Ahrens P ym. Similarity of avian paramyxovirus serotype 1 isolates of low virulence for chickens obtained from contaminated poultry vaccines and from poultry flocks. *Vet Rec* 2000;146: 665–668.

2. Wilbur LA, Evermann JF, Levings RL ym. Abortion and death in pregnant bitches associated with a canine vaccine contaminated with bluetongue virus. *JAVMA* 1994;11:1762–1765.
4. Falcone E, Tollis M, Conti G. Letter to the editor. Bovine viral diarrhoea disease associated with a contaminated vaccine. *Vaccine* 2000;18:387–388.
- 4 Strickler, HD, Rosenberg, PS, Devesa, SS, Hertel J, Fraumeni, JF Jr, Goedert, JJ. Contamination of Poliovirus Vaccines With Simian Virus 40 (1955–1963) and Subsequent Cancer Rates. *JAMA* 1998;279:292–295.
5. Laamanen I, Jakava-Viljanen M, Sihvonen L. Pestivirus vaccine contamination in veterinary vaccines sold in Finland 1998–2004. *Proceedings of 4th International Veterinary Vaccines and Diagnostics Conference (IVVDC)*, 25–29 June 2006, Oslo, Norway, poster P013, p. 71–2.
6. Mortensen S, Stryhn H, Sögaard R ym. Risk factors for infection of sow herds with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus. *Prev vet Med* 2002;53:83–101.
7. Komission päätös 2007/C 174/05. Yhteenveto lääkkeiden myyntilupia koskevista yhteisön päätöksistä koskevia lupia ajalla 1.6–30.6.2007 (Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/ EY34 artiklan tai Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/ EY38 artiklan nojalla tehdyt päätökset).

Lääkelaitos julkaisi eläimille vuonna 2007 käytettyjen mikrobilääkkeiden alustavat tiedot kesäkuussa 2008. Kulutus on lisääntynyt 2000-luvulla. Loppullisten tilastojen perusteella kulutuksen kasvu on viime vuonna ollut ennakoitua suurempaa. Vuoteen 2006 verrattuna suhteellisesti eniten on lisääntynyt tetrasykliinien, aminopenisilliinien ja makrolidien käyttö. Viiden vuoden takaiseen tilanteeseen verrattuna varsinkin injektiovalmisteita käytetään aikaisempaa enemmän.

Lisää tietoa: [http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/elainlaakkeiden\\_kulutus](http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/elainlaakkeiden_kulutus)

Katariina Kivilahti-Mäntylä  
eläinlääkäri