

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

Pääkirjoitus	3	Terveysthuollon laitteiden valvonnassa tehtävä valintoja <i>Tomi Kauppinen</i>
	4	Antikoagulaatiohoidon kansallinen savotta <i>Riitta Lassila</i>
	7	Lääkkeellinen angiogeneesin esto silmän hoidossa <i>Lotta Salminen</i>
	11	Riskilääkkeiden käytön ohjeistus ja lääkitysvirheiden seuranta sairaaloissa <i>Teressa Lyly Sanna Pohjanheimo Marja Airaksinen Carita Lindén</i>
Haittavaikutuksista	16	Haittavuosi 2007 <i>Tiina Karonen Leena Sommarberg</i>
	20	Kodeiinivalmisteita varoen imetyksen aikana <i>Marja Forsell</i>
Kasvirohdosvalmisteet	21	Neidonhiuspuu- ja mäkikuismauutteille monografiat <i>Sari Koski</i>
Lääkekäyttö	22	Diabeteslääkkeiden kulutus 2000-luvulla <i>Tinna Voipio Pirkko Paakkari</i>
Ex tempore	25	Vain yksi on joukosta poissa...
	25	Edellisen johdosta
	26	WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelo 59
Eläinlääkkeistä	27	Kyynpureman hoito koiralla <i>Pia Kaminen</i>

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



Tomi Kauppinen
Osastopäällikkö, professori
Terveystieteiden laitteen ja
tarvikkeiden -osasto
Lääkelaitos

Pääkirjoitus

Terveydenhuollon laitteiden valvonnassa tehtävä valintoja

Lääkelaitoksen toiminta-ajatuksena on edistää väestön terveyttä ja turvallisuutta valvomalla lääkkeitä, terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita sekä verivalmisteita. Miten terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden (TLT) valvonnassa voidaan onnistua rajatuilla voimavaroilla? Mihin lähivuosina tulisi panostaa? TLT-alan valvontatehtävissä menestyminen ja parhaan hyödyn tuottaminen Suomen terveydenhuollolle ja potilaille edellyttää valintoja valvontakohteita arvioitaessa.

TLT-osasto keskittyy lähivuosina tarkastustoiminnassaan korkean riskin tuotteisiin, laitteista aiheutuvien vaaratilanteiden arviointiin, markkina-avalvontaan sekä uuden lainsäädännön toimeenpanoon.

Lääkelaitos on tarkentanut strategisia tavoitteitaan vuosille 2008–2012. Sen mukaan valvontastrategian perustana ovat vaikuttavuus ja riskin hallinta. Alati muuttuva toimintaympäristö edellyttää riskien ennakoimista. Riskien tunnistaminen on erityisen tärkeää silloin, kun valvottavien tuotteiden kirjo on laaja. Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden osalta tilanne on juuri näin, sillä markkinoilla olevia tuotteita on yhteensä noin 10 000. Kotimaisten valmistajien laitteita ja tarvikkeita tästä määrästä on noin kolmasosa.

Jotta potilasturvallisuuden vaalimisessa onnistutaisiin mahdollisimman hyvin, on tärkeää kohdentaa voimavarat sinne missä vaikuttavuus on merkittävä ja riskien mahdollisuus suuri. Lääkelaitoksen strategian mukaisesti TLT-valvonnassa ja tarkastustoiminnassa tullaan jatkossa keskittymään korkean riskin tuotteisiin sekä lisäämään tarkastusten määrää. Esimerkkejä korkean riskin tuotteista ovat mm. sydänläpät ja -tahdistimet, hepatiitti- ja HIV-testit sekä sädehoito- ja kuvantamislaitteet. Riskit ovat suuria myös terveydenhuollon käytössä olevissa erilaisissa

tietojärjestelmissä. Tyypillisiä pienen riskin tuotteita taas puolestaan ovat kertakäyttöiset sairaalatarvikkeet, laastarit ja kuumemittarit.

Riskienhallintaan liittyy olennaisesti valvonnan lisäksi myös riskien ja vaaratilanteita aiheuttavien tuotteiden seuraaminen. Keskeisenä työvälineenä on laitteista aiheutuvien vaaratilanteiden valvonta ja arviointi vaaratilanneilmoitusjärjestelmän avulla. Tämän ilmoitusjärjestelmän avulla eri tuoteryhmiin kohdistuvia vaaratilanteita pystytään seuraamaan ja analysoimaan sekä arvioimaan niistä aiheutuvia riskejä. Järjestelmän kehittäminen sähköiseksi toivottavasti johtaa ilmoituskynnyksen pienemiseen.

Markkina-avalvonnan tarkoituksena on valvoa markkinoille saatettujen tuotteiden turvallisuutta ja vaatimustenmukaisuutta. Myös markkina-avalvonta edellyttää valintojen tekemistä, voimavarojen oikeaa kohdentamista sekä markkinoiden aktiivista seuraamista. Tekeillä oleva markkina-avalvontaohjelma määrittelee tulevien vuosien voimavarojen suuntaamiset. Vaarallisiksi tai vaatimusten vastaisiksi todetut tuotteet tullaan jatkossakin poistamaan markkinoilta.

TLT-osasto on myös mukana uuden eurooppalaisen lainsäädännön soveltamisessa Suomessa. Euroopan parlamentti ja neuvosto hyväksyivät lääkintälaitteita ja biosidejä koskevien direktiivien muutosdirektiivin syksyllä 2007. Direktiivin muutokset liittyvät muun muassa laitteiden ja tarvikkeiden vaatimustenmukaisuutta sekä markkinoiden jälkeistä seurantaan koskeviin vaatimuksiin. Jatkossa markkinoille tuotavilta laitteilta edellytetään tarkempaa turvallisuuden liittyviä vaatimuksia, valvontaa sekä käytöstä annettavaa tietoa. Direktiivin asettamat määräykset on täytäntöön pantava kansallisiin säädöksiin tämän vuoden aikana ja Lääkelaitos on osaltaan mukana tässä valmistelussa.



Riitta Lassila
Osastonylilääkäri
Hyytymishäiriöiden osaamiskeskus
Hematologia ja HUSLAB
HYKS Meilahden sairaala

Antikoagulaatiohoidon kansallinen savotta

Suomessa antikoagulaatiohoidon toteutus ja seuranta on hajautettu ja se on pääosin perusterveydenhuollon vastuulla. Tämä toimii hyvin, kunhan antikoagulaatiohoidon potilasohjaukseen ja käytännön toteutukseen kiinnitetään erityistä huomiota. Valitettavasti näin ei aina kiireisessä hoitotyössä tapahdu, ellei antikoagulaatiohoitoa aseteta etusijalle yhdeksi keskitettäväksi toiminnaksi.

Suomessa ei ole eräiden Euroopan maiden ja USA:n tavoin keskitettyjä antikoagulaatioklinikoita. Näiden on osoitettu parantavan antikoagulaatiohoidon onnistumista, niin tehoa kuin turvallisuuttakin, jolloin neljä viidestä tukoksesta tai viisi kuudesta verenvuodosta voidaan välttää. Toinen hyväksi osoittautunut toimintamuoto on vierilaitteella tapahtuva antikoagulaatiohoidon seuranta ja omavastuu, jotka valikoiduilla potilailla ja järjestelmällisesti toteutettuina vähentävät kuolleisuutta yli 30 %. Suomessa vierilaitteita potilas voi valitettavasti ostaa suoraan jopa tavarataloista, jolloin turvallisuustakeita esimerkiksi potilaan sopivuudesta omaseurantaan ei ole. Kotisairaanhoidon käyttöä näitä laitteita yleisesti, vaikka yhteisiä toimintaohjeita menetelmän turvallisesta ja luotettavasta käytöstä ei liene saatavilla. Laitteiden, näytteenoton ja tulosten laaduntarkkailu voi jäädä toteutumatta. Terveydenhuollon laatu-

arviointiin erikoistunut Labquality Oy on kantanut tästä asiasta huolta, ja on laatinutkin kansallisia ohjeita vierilaiteseurannan kehittämiseksi.

INR-määrityksen ja varfariinin annostuksen yhdenmukaistaminen

Käytännössä jää usein ihmettelemään, miksi lähes pääsääntöisesti varfariinin annostuskorteissa näkyy päivittäin vaihtuvia annoksia (esimerkiksi 5 mg ja 7,5 mg joka toinen päivä). Annoksen tasaamisella (esimerkiksi 6 mg joka päivä) helpotettaisiin potilaan muistia ja välttyttäisiin mahdollisilta tupla-annoksilta tai lääkkeenoton unohduksilta. Tasainen annostus on edullista varfariinin metabolialle. Se, että lääke otetaan iltapäivisin, eikä aamulla muiden lääkkeiden mukana, aiheuttaa lisäongelmia. Tämä ilta-päiväannostus johtuu laboratorioseurannan väärästä ajoitukselta. Tyypillisesti INR-seuranta ajoitetaan annosohjelman viimeiselle päivälle, vaikka kyseessä on pitkäkestoinen ja usein pysyväkin määrätty hoito. Näin nykyinen menetelmä aiheuttaa terveyskeskukselle tai yksityiselle toimijalle – niin laboratoriolle kuin hoidosta vastaavalle lääkärillekin – usein pakottavan tarpeen selvittää annostus saman tien. INR-seurannan voisi organisoida paremmin siten, että jo muutamaa päivää ennen kuin ohjeen mukai-

nen annostus loppuu, saataisiin INR-tulos ja jatkoannos säädettäisiin elektiivisesti eikä akuutisti. Kansainvälisesti on havaittu tietokonepohjaisten INR-varfariiniannosohjelmien myös auttavat hoidon toteuttamisessa. Sähköistä tai tekstiviestiin perustuvaa INR-tulospalvelua voitaisiin myös kehittää.

Koska väestöstämme jo yli 2 % käyttää antikoagulaatiohoitoa, pääasiassa varfariinia, ja sen käyttö lisääntyy yli 10 %:n vuosivauhdilla, varfariinihoito on kansallista terveydenhuoltoa enenevästi kuormittava hoito. Varfariinin käyttäjien ikä myös nousee erityisesti “eteisvärinäepidemiasta” johtuen, jolloin yli 60 vuoden ikä on yksi hoidon käyttöaihe. Kymmenen vuoden seuranta-tutkimuksessa Cincinnatiassa osoitettiin, että varfariinin aiheuttamien aivoverenvuotojen ilmaantuvuus suureni jopa 20-kertaisesti erityisesti iäkkäillä potilailla.

Varfariinilla vakavia yhteisvaikutuksia

Tänä päivänä varfariini tuskin saisi myyntilupaa monien hankalien ominaisuuksiensa vuoksi. Varfariini aiheuttaakin eniten lääkehaittatapahtumia. Vakavia verenvuotoja ilmenee kansainvälisten tutkimusten perusteella vähintään 2–3 %:lla antikoagulaation käyttäjistä vuodessa. Suomessa ilmenneissä läkehaitoissa varfariini on kärjessä. Yleisimmät

verenvuotohaitat ilmenevät tulehduskipulääkkeiden, joidenkin antibioottien ja sienilääkkeiden (paikallishoitojenkin) samanaikaisessa käytössä.

Varfariinin ongelmat aiheuttavat sen K-vitamiiniriippuvaisen vaikutusmekanismin ja CYP2C9-metaboliareitin ja merkittävien yhteisvaikutusten vuoksi. Ongelmia syntyy infektion ja sen antibioottihoidon yhteydessä, jolloin infektio toisaalta suurentaa muun muassa fibrinogeeni- ja hyytymistekijä VIII -tasoa ja voi lisätä varfariinin tarvetta. Toisaalta antibioottihoito vaikuttaa K-vitamiinin imeytymiseen ja voi aiheuttaa suoria lääkeyhteisvaikutuksia (esimerkiksi metronidatsoli, joka tehostaa varfariinin vaikutusta).

Akuutit ja krooniset tulehdusselliset suolistosairaudet ovat myös hyvin hankalia. Hiljattain on ilmestynyt muutamia tutkimuksia, jotka osoittavat säännöllisen K-vitamiinin käytön (päivittäinen tarve on 0,1 mg) tasapainottavan INR-tavoitteen saavuttamista heikosti hoitotasapainossa pysyvillä potilailla. Lisäksi tarvittaisiin sekä varfariinista että K-vitamiinista sopivampia vahuuksia, esimerkiksi 1 mg:n varfariinitabletti ja 0,1 mg:n ja 1 mg:n K-vitamiinitabletti. Mikä taho näitä voisi järjestää?

Syöpäpotilas ja invasiiviset toimenpiteet

Kaikki suuret muutokset läkehoidossa ovat haitallisia, ellei siten tietoisesti potilasta siirretä käyttämään pienimolekyylisiä hepariini-injektioita. Näin suositellaan meneteltäväksi syöpäpotilaiden laskimotukosten estohoidossa vähintään kuuden kuukauden ajan. Syöpäpotilaan laskimotukos voi ilmaantua varfariinihoidosta huolimatta jopa yli 10 %:lle potilaista. Lisäksi syövän hoito altistaa potilaan sytostaattihoidojen myötä sytopenioihin ja säde- ja leikkaushoitojen vuoksi kudosaauriolle. Nämä tilanteet ovat hankalia varfariinin käytön yhteydessä.

Pienimolekyylisiä hepariinia käytetään myös siltaterapiassa eli kun joudutaan suureen leikkaukseen. Tätä varten toimenpideyksiköillä tulisi olla selkeät algoritmit antikoagulaatiohoidon vaihtoon, puhumattakaan hoidon kupeerauksesta silloin, kun leikkausindikaationa on varfariinin aiheuttama vuotokomplikaatio. Suomessa on rekisteröity kaksi protrombiinikompleksivalmistetta (PCC), (Cofact ja Octaplex), jotka kupeeraavat varfariinin välittömästi. Näin hätätilanteessa (esim. vakava verenvuoto tai hättäleikkaus) hyytymisjärjestelmä saadaan toimivaksi (taulukko ja kuva 1).

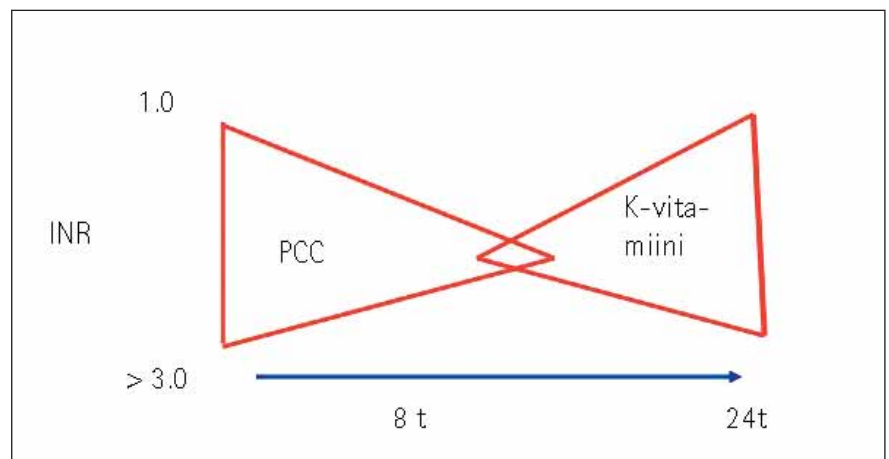
Varfariinin farmakogenetiikka

Varfariinihoidon yksilöllinen annos vaihtelee jopa 20-kertaisissa rajoissa. Varfariinihoidon aloittamisen helpottamiseksi on nyt tarjolla uusia farmakogeneettisiä työkaluja (HUSLAB, B-VarfaD). CYP2C9:n ja VKORC1:n polymorfiat selittävät noin 50 % yksilöllisestä annostarpeesta. Farmakogeneettiseen yksilölliseen annostukseen on saatavilla algoritmimalli www.warfarindosing.org -verkkosivuilla. Eräät CYP2C9:n harvinaiset (1–3 %) polymorfiat aiheuttavat minimaalisen annostarpeen ja merkittävästi hidastuneen eliminaation.

Varfariinihoidon suuntaa-antavia kupeerausannoksia kahdella vaihtoehtoisella valmisteella, kun INR on yli 3.0.

Potilaan paino	Cofact	Octaplex
40–60 kg	30–60 ml	1500 IU
60–90 kg	60–80 ml	2000 IU
yli 90 kg	80–100 ml	2500 IU

Farmakogeneettinen tieto osoittaa vuotoalttiin henkilön ja auttaa myös muun CYP2C9:n kautta metaboloituvan lääkityksen suuntaamisessa. Tästä uudesta mahdollisuudesta pitää hankkia kokemusta, joka voidaan suhteuttaa potilaan tukos- ja vuotoalttiuteen vaikuttaviin muihin tekijöihin. Näistä yleisimmät lienevät hemostaasia heikentävät tulehduskipulääkkeiden käyttö ja hoitamaton tai huonossa hoidossa oleva verenpainetauti, mikä altistaa varfariinin käyttäjän aivo-verenvuodolle. Näkisin, että alkuun suurin hyöty voitaisiin saavuttaa sellaisilla potilailla, joilla on epäiltävissä vuotoaara ja joilla on osoitettu esiintyvän vakavia vuotoja yli 10 %:lla potilaista vuodessa (suuri *bleeding risk index*).



Kuva 1. Varfariinin kupeeraus vakavan vuodon ja hyvää hemostaasia vaativan toimenpiteen yhteydessä. PCC ja K-vitamiini annetaan heti, jolloin PCC:n vaikutuksen väistyessä hyytymistekijöiden oma synteesi on käynnistynyt.

Muuta uutta näköpiirissä

Varfariinille on kehitetty uusia vaihtoehtoja – dabigatraani, trombiinin suora estäjä ja rivaroksabaani, hyytymistekijä Xa:n suora estäjä (kuva 2). Nämä oraaliset antikoagulantit ovat tulossa markkinoille lyhytaikaiseen tromboosin ehkäisyyn ilmeisesti jo kuluvan vuoden aikana. Kuitenkin ennen kuin niistä on kokemusta pitkäaikaiskäytöstä ja ainakaan sydämen tekoläppäpotilaiden hoidosta, kuluu vielä vuosia. Uusilla lääkkeillä on osoitettu antitromboottista tehoa, mutta niiden turvallisuus selviää vasta laajojen potilassar-

jojen ja pitkien seuranta-aikojen kuluttua (väh. 18 kuukautta). Valitettavasti ensimmäinen suora trombiininestäjä ksimelagatraani vedettiin pois markkinoilta juuri ennen kuin sen piti syrjäyttää varfariini. Syynä oli pitkäaikaisseurannassa ilmennyt maksasyymien nousu 6–9 %:lla potilaista.

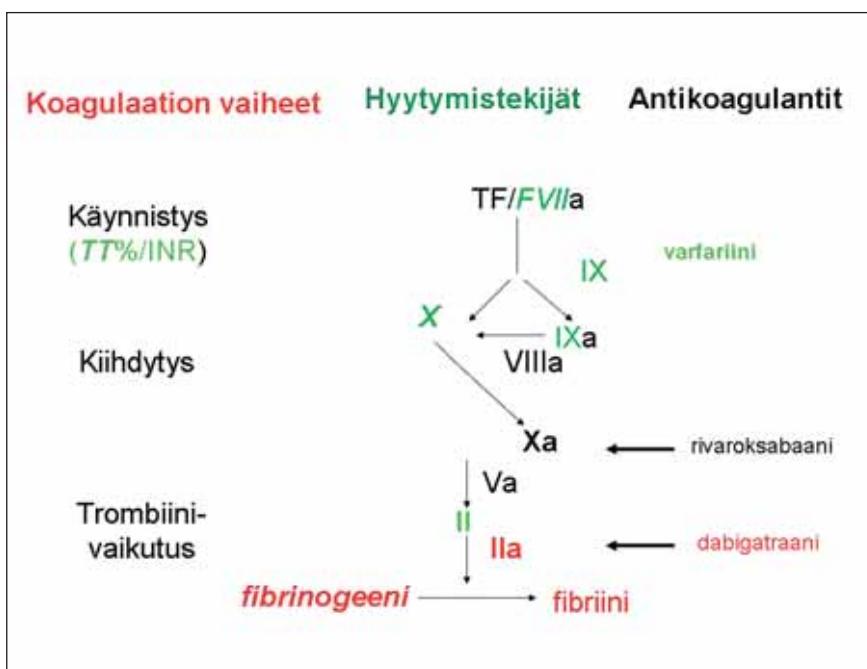
Lopuksi

Edellä mainitut seikat osoittavat selvästi, että antikoagulaatiohoidon seurantaan, potilasohjaukseen ja monipuoliseen kehittämiseen on tilaus. Maissa, joissa on

antikoagulaatioklinikoita, on osoitettu, että antikoagulaatiohoidon turvallisuus ja teho ovat selvästi parempia kuin hajaute- tussa mallissa. Laadukkaan potilasohjauksen merkitys korostuu. Lentomatkaan valmistautumista- kin varten varfariinihoitoinen potilas tarvitsee INR-seurannan – pitkällä matkalla myös kotiin palatessa.

Potilasohjauksesta löytyy hyviä esimerkkejä potilasohjaukseen keskittyneestä organisaatiosta (ISMAAP, *International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients*). Sen puheenjohtaja on kansainvälisesti arvostettu hyytymistutkija, mikä kertoo potilasohjauksen merkittävästä painoarvosta.

Potilaan itse vierilaitteella toteuttama INR-seuranta ja annossäättö lisäävät antikoagulaatiohoidon turvallisuutta. Optimaalisen potilasvalikoinnin, systemaattisen opetusohjelman, laite- seurannan ja laaduntarkkailun myötä jopa varfariinihoitoon liittyvän kuolleisuuden on osoitettu vähentyvän. Labquality Oy:n vastuulla on vierilaitteiden seulo- tun käyttöönoton ja seurannan laaduntarkkailun näkökohdat. Suomessa kaikkien niiden tahojen, joita turvallinen lääkehoito ja sairaanhoidon laadun parantaminen kiinnostavat, tulisi kiireesti yhdistää voimansa. Varfariini- hoidon turvallisuudesta huolehti- miseksi tarvitaan kansallisia suosituksia ja keskitettyä panostusta.



Kuva 2. Hyytymisjärjestelmä ja siihen vaikuttavat antikoagulantit.



Lotta Salminen
Professori emerita, silmätautioppi
Tampereen yliopisto

Lääkkeellinen angiogeneesin esto silmän hoidossa

Patologisen angiogeneesin esto ja uudissuonten permeabiliteetin vähentäminen endoteelikasvutekijää paikallisesti inaktivoimalla on tärkeä osa näkökykyä säilyttävää ja parantavaa silmän uusinta lääkehoitoa. Valitettavasti yksikin lasiaisinjektio on kallis ja pysyvän tuloksen saaminen edellyttää lääkehoidon uusimista säännöllisin väliajoin. Lasiaiseen injektotavaksi kehitettyjen ja rekisteröityjen lääkevalmisteiden (pegaptanibi, Macugen ja ranibitsumabi, Lucentis) ohella silmälääkäritympäri maailmaa ovat kohun saattelemana alkaneet käyttää silmään syöpähoitoon ja suonensisäiseen käyttöön rekisteröityä endoteelikasvutekijän estäjää, bevasitsumabia (Avastin). Syynä tämän syöpälääkkeen *off label*-käyttöön on valmisteen kymmenkertaa halvempi hinta varsinaisiin silmävalmisteisiin verrattuina.

Angiogeneesi silmätaudeissa

Yli kolmekymmentä vuotta jatkunut verisuonien uudismuodostusta käsittävä tutkimus ja molekyylibiologisten menetelmien kehitys on tuonut markkinoille lääkkeitä angiogeneesin (uudissuonten muodostumisen) estoon ja edistämiseen. Tutkijoiden kiinnostus verisuonien uudismuodostukseen kasvoi voimakkaasti, kun kasvainten havaittiin erittäin niiden kasvulle välttämätöntä, kapillaarisuonien kasvua sti-

muloivaa ja niiden läpäisevyyttä lisäävää kasvutekijää (1). Angiogeneesiä suosivista tekijöistä merkittävin on endoteelikasvutekijä (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) (1).

Epänormaali angiogeneesi silmän sisällä ja pinnassa liittyy useaan vakavaan silmänsairauteen. Kuusikymmentä vuotta sitten Michaelson esitti, että silmässä esiintyy tekijä X:ää, jota erittyi verkkokalvolta ja joka joutuaan silmän nestekierron mukana värikalvolle ja kammiokulmaan aiheuttaa siellä verisuonikasvua (2). Myöhemmin selvisi, että endoteelikasvutekijä (VEGF) on merkittävin osa tekijä X:ää (3).

Syöpätautien tutkimuksen tuottaessa viime vuosina kliiniseen käyttöön soveltuvia VEGF:n estäjiä (4) oli luonnollista, että niitä alettiin kehittää ja käyttää niiden silmätautien hoitoon, joihin liittyy verisuonien uudismuodostusta. Toistaiseksi tärkein hoitokohde on verkkokalvon kostea ikärappeuma (*neovascular age-related macular degeneration*, AMD).

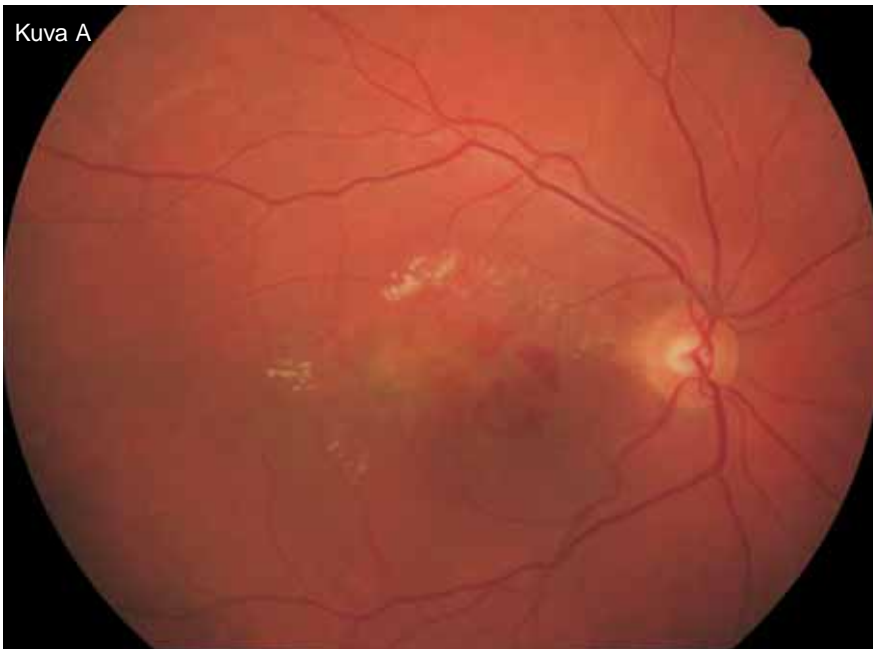
Silmänpohjan ikärappeuma

Silmänpohjan ikärappeuma on yleisin syy näkövammaisuuteen länsimaissa. WHO:n tuoreimman arvion mukaan maailmassa on noin 50 miljoonaa ikärappeumaa sairastavaa henkilöä, joista 14 miljoonalla on tämän sairauden vuoksi näkövammaksi luokitelta-

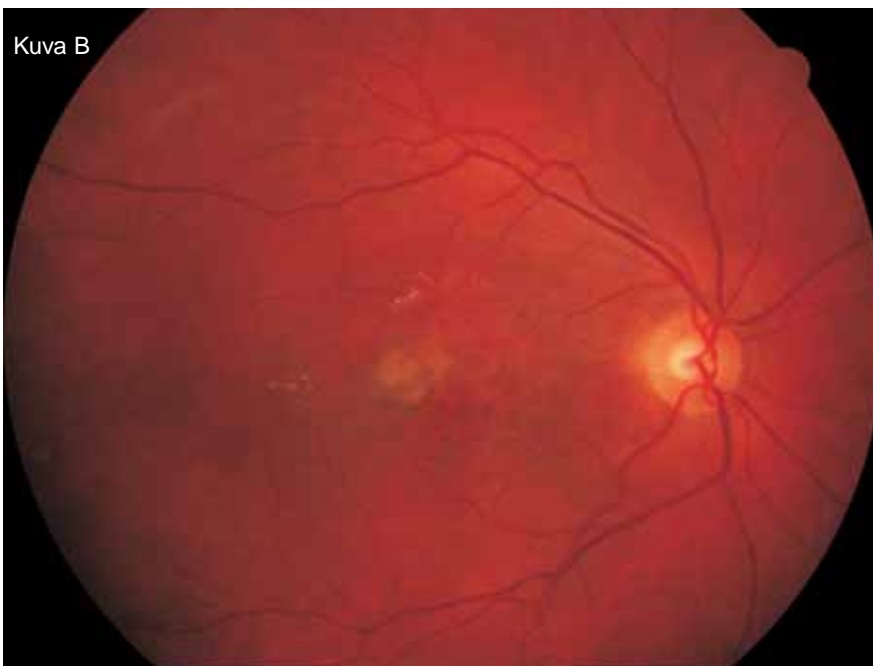
va haitta (5). Näkövammarekisterin vuosikirjasta 2005 ilmenee, että Suomessa ikärappeuma aiheuttaa 40 % koko väestön ja 60 % yli 65-vuotiaiden näkövammaisuuksista. Lisäksi se heikentää huomattavasti ikääntyvien ja heidän läheistensä fyysistä, psyykkistä ja taloudellista hyvinvointia (6).

Silmänpohjan ikärappeumasta ja sen hoidosta on vastikään ilmestynyt suomeksi kattavia artikkeleita (2, 5, 7). Ikärappeumalla on kuiva ja kostea muoto (7). Hitaasti, vuosien kuluessa kehittyvän kuivan muodon osuus on noin 80 %, eikä siihen ole tehokasta hoitoa. Suurien antioksidanttianoksien sairauden etene- mistä hidastavasta vaikutuksesta on viitteitä (8). Ikärappeumaa potevan silmän histologisessa tutkimuksessa silmästä löytyykin merkkejä oksidatiivisesta kudosa- vauriosta (9).

Nopeammin kehittyvässä kosteassa ikärappeumassa verkkokalvon takaa suonikalvosta kasvaa verkkokalvolle uudisverisuonia. Uudissuonet vuotavat herkästi verkkokalvon eri kerroksiin aiheuttaen näön nopeaa heikkenemistä. Väriainetutkimuksella todettava uudissuonien muodostus jaetaan klassiseen ja piilevään muotoon. Klassisessa muodossa uudissuonet näkyvät tarkkarajaisina, mutta piilevässä muodossa uudissuonien laajuutta on vaikea arvioida (7). Valokerroskuvaus on tarpeen verkkokalvon turvo-



OYSin silmätautien klinikassa hoidetun 82-vuotiaan potilaan oikean silmän valokuvat ennen (kuva A) ja 3,5 kuukauden kuluttua (kuva B) 1,25 mg:n Avastin-lasiasinjektiosta. Potilaan keskeinen näkökyky oli hoitoon tullessa 0,5 johtuen kostean silmänpohjarappeuman aiheuttamasta verenvuodosta ja turvotuksesta. Hoidon seurauksena verenvuodot ja kudosturvotus ovat vähentyneet. Potilaan keskeinen näkökyky oli 3,5 kuukauden seurannan jälkeen 0,7 ja 5,5 kuukauden jälkeen 1,0 ilman lisälääkitystä. Värivalokuvien lisäksi diagnostiikan ja seurannan apuna käytettiin väriainetutkimusta ja kerrosvalokuvausta.



tuksen, irtauman ja verenvuotojen seurantaan.

Silmänpohjan ikärappeuman riskitekijöistä on merkittävin korkea ikä sairastumisriskin suuressa kymmenkertaiseksi 90-vuotiailla verrattuna 50-vuotiaisiin (10). Muita altistavia tekijöitä ovat perintötekijät (asiasta on tullut viime aikoina runsaasti uutta tietoa), sosiaaliluokka, joka suosii tupakointia ja epäterveitä ruokailutottumuksia, vähäinen pigmenttien määrä, runsas altistuminen auringolle ja samanaikaiset sydän- ja verisuonisairaudet (10).

Silmänpohjan kostean ikärappeuman hoito

Kostean ikärappeuman hoidon tavoitteena on uudissuonien aiheuttaman kudosturvotuksen vähentäminen ja uudissuonien tuhoaminen. Hoito toteutetaan joko laseroimalla, fotodynaamisella hoidolla tai estämällä endoteelikasvutekijän (VEGF) toimintaa lasiaiseen injektoidulla lääkkeellä. Kaikki hoitomuodot vaativat toimenpiteen jälkeistä seurantaa ja uusimista.

Silmänpohjan kostean ikärappeuman hoitoon on Suomessa saatavissa kolme angiogeneesiä estävää ja verisuonten permeabiliteettia vähentävää lääkevalmistetta: verteporfiini (Visudyne), pegaptanibi (Macugen) ja ranibitsumabi (Lucentis). Näistä verteporfiini on tarkoitettu käytettäväksi suonensisäisesti ja pegaptanibi ja ranibitsumabi lasiasinjektioina suoraan silmään.

Laserhoito ja verteporfiini

Verkkokalvon keskikuopan (fovea) ulkopuolella olevia uudissuonia voidaan laseroida, mutta tulosta heikentävät laseroimatta

jääneet suonet ja myöhemmin ilmaantuvat uudissuonet, ja sairaus jatkuu. Kudosta vaurioitava laserhoito ei sovellu keskikuopan alla olevien suonien tuhoamiseen.

Vuosituhanen vaihteessa otettiin käyttöön fotodynaaminen terapia, joka perustuu laskimoon annettuun verteporfiiniin. Se haakeutuu verkkokalvon uudisverisuoniin ja sitä aktivoidaan valottamalla silmänpohjaa punaisella diodilaserilla, jolloin verteporfiini tuottaa happiradikaaleja. Ne saavat aikaan uudissuonien rakenteellista ja toiminnallista tuhoa (7). Uudissuonet tukkeutuvat, mutta niiden päällä olevat verkkokalvon solut ja Bruchin kalvo säästyvät. Fotodynaamisella hoidolla ei saada palautetuksi jo menetettyä näköä. Päämääränä onkin sairauden pysäyttäminen, mikä useimmiten vaatii monia usean kuukauden väliajoin tapahtuvaa seurantaa ja hoidon toistamista (7).

Pegaptanibi ja ranibitsumabi

Pegaptanibi (mp. 40 kDa) (OSI Pharmaceuticals, USA) on oligonukleotidiaptameeri ja selektiivinen VEGF 165:n estäjä (5). Sitä ruiskutetaan lasiaiseen 0,3 mg kuuden viikon välein. Kaksi vuotta kestäneessä satunnaistetussa V.I.S.I.O.N.-tutkimuksessa pegaptanibin osoitettiin tehoavan kaikkien silmänpohjan kosteiden ikärappeumien muotoihin. Pegaptanibi hidasti näkökyvyn vähene mistä lumehoitoa paremmin, mutta ei parantanut sitä (5). Pegaptanibin tehoa pidetään vähäisenä, mutta sillä saattaa olla tulevaisuudessa tärkeä osa yhdistelmähoidoissa.

Euroopan komissio myönsi tammikuussa 2006 koko Euroopan alueella voimassa olevan myyntiluvan pegaptanibivalmis-

teelle (Macugen, Pfizer Ltd). Macugen annospakkauksen (0,3 mg esitäytetty injektioruisku) hinta on 889,84 euroa.

Ranibitsumabi (mp. 48 kDa) (Genentech, USA) on bevasitsumabista johdettu ja ihmisperäiseksi muunnettu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu useisiin VEGF-isoformeihin suuremmalla affiniteetilla kuin bevasitsumabi. Sen lasiaisannos on 0,5 mg kuuden viikon välein tai harvemmin (5). Ranibitsumabilla saavutetut hoitotulokset ovat aiempiin hoitomuotoihin ja -lääkkeisiin verrattuna lähes vallankumouksellisia (2). Ranibitsumabin rekisteröintiä edeltävissä MARINA- ja ANCHOR-tutkimuksissa sen todettiin parantavan näöntarkkuutta selvästi, ja eräissä tutkimuksissa yli kolmanneksella potilaista on ollut lukemiseen ja autolla ajamiseen tarpeellinen näkö kahden vuoden ajan hoidon jälkeen (2, 5).

Euroopan komissio myönsi myyntiluvan ranibitsumabivalmisteelle (Lucentis, Novartis Europharm Ltd) tammikuussa 2007. Lucentiksen 0,3 ml pakkauksen (3 mg) hinta on 1534,70 euroa.

Bevasitsumabin off label -silmäkäyttö

Bevasitsumabi (Genentech, USA) sai FDA:n hyväksynnän helmikuussa 2004 peräsuolen metastoituneen syövän hoitoon (4). Euroopan komissio myönsi Roche Registration Limited -yhtiölle myyntiluvan bevasitsumabivalmisteelle (Avastin) tammikuussa 2005. Suomessa Avastinin 4 ml:n ja 16 ml:n injektiopullot (25 mg/ml) ovat hinnaltaan 470,25 ja 1 749,57 euroa. Bevasitsumabi (mp. 150 kDa) on ihmisperäiseksi muunnettu monoklonaalinen vasta-aine ja ranibitsumabin kanta-

aine, joka sitoutuu useisiin VEGF:n isoformeihin heikommin kuin ranibitsumabi (5).

Avastinin tullessa USA:n markkinoille vuoden 2004 alussa se oli ensimmäinen myyntiluvan saanut VEGF:n estäjä. Samaan aikaan USA:ssa oli meneillään laajat monikeskustutkimukset silmäkäyttöön kehitetyn Lucentiksen myyntiluvan saamiseksi, jonka FDA myönsi vuonna 2006. Tieto Lucentiksella saavutetuista, Macugenin tuloksia paremmista, lähes vallankumouksellisista tuloksista ikärappeuman hoidossa tuli silmälääkärikunnan tietoon jo ennen niiden julkaisemista silmäalan lehdissä vuoden 2006 lopussa. Niinpä arvioitiin aiheelliseksi kokeilla Avastinia myös silmän neovaskularisaation estämiseksi.

SANA-tutkimus (*Systemic bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration*) toteutettiin antamalla 18 potilaalle kahden viikon välein bevasitsumabia 5 mg/kg (11). Seurannassa todettiin potilaiden keskeisen näkökyvyn nopea paraneminen sekä väriaine- ja valokerroskuvausten löydösten normalisoituminen. Hoitoon ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia, kuten valtimotromboemboliaa. Seuraavaksi työryhmä antoi Avastin-lasiasinjektioita ikärappeuman hoitamiseksi 400 kertaa systeemiannosta pienemmällä lääkeannoksella. Myös nämä potilaat hyöttyivät hoidosta (12).

National Health Service, National Eye Institute ja NIHR Health Technology Assessment Programme - HTA ovat suunnitelleet monikeskustutkimuksia, joissa verrataan Avastinia ja Lucentista kostean rappeuman hoidossa (13–14). NIH on rekisteröinyt 40 tutkimussuunnitelmaa Avastinin ja Lucentiksen silmäkäytön vertaamiseksi (15).

Bevasitsumabin silmäkäyttö Suomessa

Lääkelaitos on ollut tietoinen, että Suomessa käytetään silmänpohjan kostean ikärappeuman hoitoon myös bevasitsumabia (Avastin), jonka myyntilupaan liittyvän ehdon mukaisesti sitä tulee käyttää vain tiettyjen syöprien hoitoon alaan erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Lääkelaitos onkin aiemmin todennut, että bevasitsumabin silmäkäytölle ei ole perusteita (16). Asiaa on sivuttu myös lehdistössä (17). Lehtiartikkelissa Lääkelaitoksen lääketurvaosaston päällikön kannanottona mainitaan: “*Emme halua kieltää Avastinin silmäkäyttöä yksittäistapauksissa. Mutta on eri asia, jos organisaatiot käyttävät sitä*”. Syksyllä 2007 Avastinin silmäkäyttöä on tivattu myös Suomen hallitukselta. Vastauksessaan sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö edellyttää Avastinin käytön syövän hoitoon tapahtuvan syöpälääkärin valvonnan alaisena, mutta oikeuttaa oftalmologisen käytön yksittäiselle potilaalle tapahtuvan lääkärin harkinnan mukaan (18).

Vuonna 2007 pohjoismaisessa kirjallisuudessa bevasitsumabin ei arveltu korvaavan pegaptanibia tai ranibitsumabia (19).

Eri keskussairaalaapiirit maassamme käyttävät toistaiseksi rinnan kaikkia kolmea paikallista VEGF:n estäjää.

Kirjoittaja kiittää silmätautien erikoislääkäri Tapani Palosaarta (OYS) artikkelin potilas- ja kuvamateriaalin toimittamisesta.

Kirjallisuus

1. Rissanen TT, Ylä-Herttua S. Uudisverisuonten kasvattaminen – kohti iskeemisen kudosten parempaa verenkiertoa. *Duodecim* 2007;123:306–316.
2. Immonen I. Silmätaudit – valoa näkyvissä. *Duodecim* 2007;123:2601–2602.
3. Aiello LP, Avery R, Arring P ym. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New Engl J Med* 1994;331:148–1487.
4. Bono P, Joensuu H. Angiogeneesin esto syövän hoidossa – ei enää pelkkiä lupauksia. *Duodecim* 2006;122:1037–1044.
5. Mannermaa E, Urtili A, Kaarniranta K. Silmänpohjan nesteisen ikärappeuman uudet lääkkeet. *Duodecim* 2007;123:2229–2237.
6. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. Depression and anxiety in visually impaired older people *Ophthalmol* 2007;114:283–288.
7. Jaakkola A. Silmänpohjan ikärappeuman fotodynaaminen hoito. *Duodecim* 2002;118:813–819.
8. Age-Related Eye Disease Study Group: The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225–1232.
9. Shene JK, Dong A, Hackett SF ym. Oxidative damage in age-related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2007;22:1301–1308.
10. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Ret Eye Res* 2001;20:227–253.
11. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA ym. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology* 2005;112:1035–1047.
12. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic surgery lasers & imaging* 2005;36:331–335.
13. A randomized, double-masked, Phase III study of the efficacy and safety of Avastin (bevacizumab) intravitreal injections compared to best available therapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to AMD. National Research Register. <http://www.moorfieldsresearch.org.uk/process>
14. National Institutes of Health stimulates the development and testing of new therapies for advanced age-related macular degeneration (AMD) National Eye Institutes statement. December 2006.
15. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=avastin+and+AMD>.
16. Palva E. Bevasitsumabin (Avastin) käytölle silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa ei ole perusteita. Lääkelaitos. *TABU* 2007;3:19.
17. Mediuutiset. Avastinin silmäkäyttö huolettaa asiantuntijoita 10.8.2007.
18. Eduskunta – valtiopäiväasiakirjat, kirjallinen kysymys 318/2007 vp.
19. La Cour M Editorial. Intravitreal VEGF-inhibitors: is Avastin a generic substitute for Lucentis. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:2–4.

Riskilääkkeiden käytön ohjeistus ja lääkitysvirheiden seuranta sairaaloissa

Lääkityspoikkeama eli lääkitysvirhe on lääkehoitoon liittyvä tapahtuma, joka voi johtaa vaaratilanteeseen. Se voi johtua tekemisestä, tekemättä jättämisestä tai suojausten pettämisestä (1). Erityistä tarkkaavaisuutta vaativaksi lääkkeeksi (high alert medication) eli riskilääkkeeksi kutsutaan lääkettä, johon liittyy erityinen vakavan haitan riski potilaalle, koska mm. lääkkeen varastointi, merkitseminen, käyttökuntoon saattaminen tai anto potilaalle vaatii poikkeuksellista huolellisuutta (2). Tässä artikkelissa käytetään riskilääke- ja lääkitysvirhetermejä.

Vuonna 2003 Euroopan neuvosto ja Maailman terveysjärjestö (WHO) kokosivat työryhmän, jonka tehtäviin sisältyi suositusten antaminen lääkehoidon turvallisuuden parantamiseksi Euroopan neuvoston jäsenmaissa (3). Muutamat suomalaiset sairaalat ovat erityisesti keskittyneet lääkehoidon turvallisuuden parantamiseen (4, 5). Myös sosiaali- ja terveysministeriö on julkaissut

valtakunnallisen oppaan turvallisen lääkehoidon toteuttamisesta (6).

Kansainvälisissä tutkimuksissa on havaittu, että noin 5–10 % potilaista kokee hoitonsa aikana jonkin ei-toivotun tai ei-suunnitellun tapahtuman, josta voi olla potilaalle haittaa (7). Suurin osa virheistä potilaan hoidossa aiheutuu lääkitykseen liittyvistä virheistä. Lääkitysvirhe on yleisimmän kansainvälisen määritelmän

mukaan ehkäistävissä oleva tapahtuma, joka voi johtaa epätarkoituksenmukaiseen lääkitykseen tai aiheuttaa potilaalle haittaa, kun lääkityksestä vastaa terveydenhuollon ammattilainen, potilas tai kuluttaja (8). Arviolta noin 1 %:lle potilaista aiheutuu poikkeamasta vakava haitta (9, 10).

Taulukossa 1 on kuvattu yleisimpiä riskilääkkeiden aiheuttamia ongelmia (11).

Taulukko 1. Yleisimpien riskilääkkeiden aiheuttamia lääkitysvirheitä ja -ongelmia (muokaten viite 11).

Lääke	Annostusvirhe	Jakeluvirhe	Väärä lääke	Väärä potilas	Lääkkeen yhteisvaikutus	Yhteisvaikutus ruoan kanssa	Yleistä lääkkeestä	Mahdolliset komplikaatiot
Hepariini / antikoagulantti i.v.	X		X	X			Ei havaita muutosta potilaan tilassa virheen takia.	Pidentää hoitoaikaa sairaalassa. Verihyytymät (liian pieni annos). Verenvuoto (liian iso annos). Kuolema.
Insuliini / hormoni	X	X	X	X	X	X	Uudet lääkevalmisteet aiheuttavat hämmennystä.	Elimelliset vauriot. Kooma. Kuolema.
Morfiini / opioidi	X	X	X	X	X		Pumpun väärä ohjelmointi.	Hengitysvaikeudet. Kooma. Kuolema.
Kaliumkloridi / elektrolyytti				X		X	Laimentamattoman konsentraatin annostus.	Sydänkohtaus. Kuolema.
Varfariini / antikoagulantti p.o.	X	X			X	X	Annostuksen toteuttaminen avohoidon perusteella.	Pidentää hoitoaikaa sairaalassa. Verihyytymät.

Taulukko 2. Lääkitysvirheiden estäminen keskussairaaloissa (n=8).

Toimenpide	n
Käytännön toiminnan ohjeistaminen	3
Lääkevalikoiman muutoksista tiedottaminen	3
Rinnakkaislääkkeiden tunnistus ja selvittäminen	3
Osastofarmasian hyödyntäminen	2
Sairaalahenkilökunnan lääkekoulutus	2
Lääkitysvirheisiin ja läheltä piti -tilanteisiin reagointi	1
Toimintaa käynnistämässä	2

Tutkimukseen kerättiin tietoja lääkitysvirheiden kirjaamiskäytännöistä keskussairaaloissa ja kartoitettiin sairaala-apteekkarien käsityksiä riskilääkkeisiin liittyvistä ohjeista. Tavoitteena oli saada selville kiinnitetäänkö näiden lääkkeiden käyttöön erityistä huomiota. Tutkimuksen pohjana käytettiin amerikkalaisen *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) tekemää luetteloa riskilääkkeistä (12). Samalla selvitettiin luettelon soveltuvuutta sairaaloiden käyttöön Suomessa.

Menetelmät

Suomen keskussairaaloiden sairaala-apteekkareille (n=21) lähetettiin kyselylomake sähköpostitse keväällä 2006. Apteekkarilta kysyttiin sairaalan tavoista ohjata ja valvoa riskilääkkeiden käyttöä ja kartoitettiin näihin lääkkeisiin liittyviä käytäntöjä ISMP:n luettelosta muokatun taulukkojen 3 ja 4 avulla. Kyseleyn vastasi 11 sairaala-apteekkaria (vastausprosentti 52 %).

Tuloksia

Lääkitysvirheiden seuranta?

Kysymykseen lääkitysvirheiden seurannasta saatiin kahdeksan vastausta. Lääkitysvirheitä seurattiin aktiivisesti kolmessa sairaalassa ja kahdessa sairaala-apteekissa. Seuranta tehtiin il-

moituslomakkeella (n=2), haittavaikutuslomakkeella (n=1) tai muilla osastokohtaisilla tavoilla (n=1). Yhteen sairaalaan oli seurannan lisäksi tulossa kattava sähköinen potilaskertomusjärjestelmä.

Lääkitysvirheiden estäminen?

Kahdeksan vastauksen perusteella lääkitysvirheitä pyrittiin estämään useilla menetelmillä (taulukko 2). Yleisimpiä toimenpiteitä olivat käytännön toiminnan ohjeistaminen, lääkevalikoiman muutoksista tiedottaminen ja rinnakkaislääkkeiden tunnistamisohjeistus sairaanhoitajille. Potilaiden rinnakkaislääkkeiden selvittäminen oli havaittu vaikeaksi mm. siirryttäessä kodista sairaalaan. Lääkitysturvallisuutta parantavia toimenpiteitä oli käynnistymässä kahdessa sairaalassa.

Riskilääkkeiden tuntemus ja seuranta?

Kysymykseen lääkkeiden erityisistä seurantatavoista viisi sairaala-apteekkaria ilmoitti, ettei heillä ole lääkkeille riskiin perustuva seuranta tai kaikkia lääkkeitä seurataan samalla tavalla. Riskilääketaulukon täytti viisi sairaala-apteekkaria (taulukot 3 ja 4). Kaksi vastaajaa ei pystynyt vastaamaan tähän kysymykseen, koska he eivät tienneet osastojen käyttämistä toimintatavoista.

ISMP:n riskilääkeluettelon sopivuus?

Kysymykseen erityistä riskilääkeluettelon soveltuvuudesta suomalaisiin sairaaloihin saatiin viisi vastausta. Muutamia lääkkeitä sairaala-apteekkarit eivät mieltäneet riskilääkkeiksi, muutamien kohdalla lääkitysvirheen vaara oli selvästi suurempi (taulukot 3 ja 4). Riskilääkkeiksi miellettiin yleisimmin adrenergiset agonistit, parenteraaliset ja oraaliset kemoterapeuttiset aineet, inotrooppinen lääkitys, epiduraaliset tai intratekaaliset lääkkeet, liposomaaliset muodot lääkeaineista, anestesia-aineet ja opioidit, lihasrelaksantit, suonensisäiset radioaktiiviset kuvausaineet sekä trombolyytit/fibrinolyytit (taulukko 3). Riskilääkeaineiksi miellettiin selkeimmin lidokaiini, kaliumkloridi konsentraattina, kaliumfosfaatti injektioituna, natriumkloridi hypertonisena ja varfariini (taulukko 4). Sen sijaan riskilääkkeiksi ei mielletty muun muassa dialyysiliuoksia, suonensisäistä rauhoittavaa lääkehoitoa tai oraalista rauhoittavaa lääkehoitoa lapselle (taulukot 3 ja 4).

Vastajien mielipidettä eri lääkkeiden vaarallisuudesta pyrittiin kartoittamaan myös avoimella kysymyksellä. Kahden vastajan mielestä tutkimuksessa käytetty riskilääkeluettelo oli liian pitkä. Heidän mielestään olisi helpompi aloittaa tutustuminen lääkitysriskeihin ja niiden ehkäisyyn lyhyemmän luettelon avulla. Toisaalta luetteloon ehdotettiin lisättäväksi botuliinitoksiini, anti-toksiineja ja antidootit. Avoimen vastauksen avulla selvisi myös, ettei sairaala-apteekissa useinkaan tiedetä osastoilla annetuista erityisohjeista eikä saada systemaattisesti tietoa lääkehoidoissa tapahtuneista läheltä piti -tilanteista.

Päätelmiä

Tutkimuksen tuloksista voidaan todeta, ettei lääkitysvirheitä seurattu järjestelmällisesti keskussairaaloissa vielä keväällä 2006. Sosiaali- ja terveysministeriön ohjeistus turvallisen lääkehoidon to-

Taulukko 3. Sairaala-apteekkareiden näkemykset riskilääkkeistä (n=5, x=yksi vastaus). (12).

Lääke	Onko tämä lääkeaineryhmä mielestänne erityistä tarkkaavaisuutta vaativa?		Onko lääkeaineryhmästä sairaalassanne erityisiä ohjeita säilytyksestä tai merkitsemisestä?		
	Kyllä	Ei	Kyllä		Ei
			Säilytys	Merkintä	
Adrenergiset agonistit i.v. (esim. adrenaliini)	XXXXX		XX		XX
Adrenergiset antagonistit i.v. (esim. propranololi)	XX	XXX			XXX
Anestesia-aineet yleensä, inhaloituna ja i.v.	XXX	XX			XXX
Kemoterapeuttiset aineet parenteraalisina ja oralisina	XXXXX		XX	XXX	X
Oraaliset sokeritautilääkkeet	XX	XXX			XXX
Inotrooppinen lääkitys (esim. digoksiini)	XXXXX				XXX
Kardioplegiset liuokset	XXX	XX			XXX
Hypertoninen dekstroosiliuos ($\geq 20\%$)	XXX	XX			XXX
Dialyysiliuokset	X	XXXX			XXX
Epiduraaliset tai intratekaaliset lääkkeet	XXXX	X			XXX
Glykoproteiini IIb/IIIa estäjät (esim. absiksimabi)	XXX	XX			XXX
Liposomaaliset muodot lääkkeistä (esim. amfoterisiini B)	XXXX	X			XXX
Rauhoittava lääkitys i.v.	X	XXXX			XXX
Rauhoittava lääkitys oralisesti lapselle	X	XXXX			XXX
Anestesia-aineet / opioidit, i.v. ja oralisesti	XXXX	X	X	X	XXX
Lihansrelaksantit	XXXX	X			XXX
Radioaktiiviset merkkiaineet i.v.	XXXX	X	XX	XX	XX
Trombolyytit/fibrinolyytit i.v.	XXXX	X			XXX
Parenteraaliset liuokset	XX	XXX	XX	X	XX

teuttamisesta tulee muuttamaan ja yhdenmukaistamaan lääkitysvirheiden kirjaamiskäytäntöjä. Perinteinen kirjaamislomake on osoittautunut hyväksi tavaksi kirjata lääkitysvirheitä (1, 2, 3, 4). Se on helppo muuttaa sähköiseksi ja sopii jatkossakin lääkitysvirheiden kirjaamiseen ja sairaalan toiminnan pitkäjänteiseen seurantaan.

Suomessa on kehitetty HaiPro-vaaratapahtumien raportointipro-

sessi potilasturvallisuuden edistämisen työvälineeksi (13). Lisäksi sairaalaan olisi hyvä koota moniammatillinen ryhmä, joka säännöllisesti analysoisi kirjatut ongelmatilanteet ja pystyisi kehittämään lääketurvallisuutta. Lisäämällä keskustelua lääkitysvirheitä ja läheltä piti -tilanteista saadaan luotua sairaaloihin toimintakulttuuri, joka pyrkii ehkäisemään vaaratilanteita. Amerikkalainen *Institute for Safe Medica-*

tion Practices (ISMP) on jo kehittänyt itsearviointityökaluja, joiden avulla voidaan arvioida ja kehittää terveydenhuoltoyksiköiden lääkitysturvallisuutta (14). Näiden soveltuvuuden testaus on käynnissä Suomessa (15). ISMP päivittää myös säännöllisesti (viimeksi 2007) riskilääkkeiden listaa.

Johdonmukainen työskentely lääkitysvirheiden vähentämiseksi on Suomessa vasta alussa. Seu-

Taulukko 4. Sairaala-apteekkareiden näkemykset riskilääkkeistä (n=5, x=yksi vastaus). (12).

Lääkeaine	Onko tämä lääkeaine mielestänne riskilääke?		Onko tästä lääkeaineesta sairaalassanne erityisiä ohjeita säilytyksestä tai merkitsemisestä?		
	Kyllä	Ei	Kyllä		Ei
			Säilytys	Merkintä	
Amiodaroni i.v.	xx	xxx			xxx
Kolkisiini injektiona	xxx	xx			xxx
Hepariini injektiona, pienimolekyylinen	xx	xxx			xxx
Hepariini i.v., fraktioimaton	xx	xxx			xxx
Insuliini, i.v. ja s.c.	xx	xxx			xxx
Lidokaiini i.v.	xxxx	x			xxx
Magnesiumsulfaatti injektiona	xxx	xx			xxx
Metotreksaatti oraalisesti muuhun kuin syövän hoitoon	xxx	xx	xx	xx	xx
Nesiritidi	x	xxxx			xxx
Nitroprussidinaatrium injektiona	xxx	xx	x		xxx
Kaliumkloridi konsentraattina	xxxxx				xxx
Kaliumfosfaatti injektiona	xxxxx				xx
Natriumkloridi hypertoninen	xxxx	x			xx
Varfariini	xxxxx			x	xx

rannat eri sairaaloissa poikkesivat toisistaan, joten yhtenäisiä tuloksia ei ole mahdollista vielä koota aiheesta. Myös kansainvälisissä tutkimuksissa lääkitysvirheiden määriä on ollut vaikea arvioida tutkimusmenetelmien erilaisuuden takia (1).

Lääkitysvirheiden estämiseen tarvitaan useita toimintamalleja. Tässä selvityksessä ilmeni, että useissa keskussairaaloissa pyrittiin estämään lääkitysvirheitä monipuolisesti. Tutkimuksen perusteella voidaan myös olettaa, että sairaaloissa on käytössä monia muitakin tapoja estää lääkitysvirheitä. Ilmeisesti osittain

ajanpuutteen ja osittain hankalan aiheen vuoksi kysymyksiin ei aina saatu kattavia vastauksia.

Tarkkailemalla hoitotyötä sairaalan osastoilla ja sairaala-apteekissa voidaan todennäköisesti havaita muitakin toimenpiteitä, joilla ehkäistään lääkitysvirheitä (16). Vastaajat eivät ehkä mieltäneet työskentelytapojaan lääkitysturvallisuutta lisääviksi toimintamalleiksi ja -ohjeiksi. Tämä saattaa kuvata sairaala-apteekkarien omaa "ammattillista selkärakaa", jossa lääketurvallisuus on kaiken toiminnan lähtökohta. On myös mahdollista, ettei riskilääkkeiden olemassaoloon ole

suomalaisissa keskussairaaloissa kiinnitetty erityistä huomiota. Tutkimuksen tuloksia ei voida yleistää, sillä vain puolet sairaala-apteekkareista vastasi kyselyyn.

Vastauksia analysoitaessa huomattiin, että hoitotyössä koettu kiire vaikeuttaa lääkitysturvallisuuteen paneutumista. Myös sairaala-apteekin työtä vaikeutti resurssipula, joka voi hidastaa lääkitysvirheisiin puuttumista ja uusien toimintatapojen käyttöönottoa.

Yhtenä haasteena voi olla se, ettei sairaala-apteekki saa tietoa osastojen lääkehoitoon liittyvistä ongelmista, eikä siksi pysty niihin reagoimaan. Tämä saattaa selittää useiden sairaala-apteekkarien ilmoittamia "ei erityisiä ohjeita riskilääkkeille" -vastauksia. Sairaala-apteekin on siksi erityisen vaikeaa tai mahdotonta auttaa ja reagoida hoitajien työssään kokeisiin lääkityksen toteuttamisen ongelmiin. Sairaala-apteekkien kykyä helpottaa hoitohenkilökunnan työtä ei siis vielä täysin hyödynnetä. Osastofarmasian käytöllä tai moniammatillisten hoitotiimien perustamisella hoitotyön tueksi pystyttäisiin hyödyntämään sairaala-apteekkien osaamista ja siten parantamaan lääketurvallisuutta.

Vastaajat kokivat, että sairaanhoitajat tarvitsisivat nykyistä tehokkaampia työskentelyvälineitä hoitotyössään onnistumiseksi, koska kiire on suuri ongelma sekä sairaanhoitajien sekä sairaala-apteekin henkilökunnan työssä. Toimintaohjeiden selkeyttämisellä voitaisiin ehkä vähentää hoitotyön kuormittavuutta ja toimintatapojen kirjavuutta. Osastofarmasian myötä voitaisiin farmaseutin vastuulle siirtää osastoilla tehtävää lääkkeiden käyttökuntoon saattamista. Osastofarmasia lisäämällä voidaan yhdenmukaistaa osastojen toimintatapoja ja helpottaa hoitajien työtä. Sen avulla voidaan myös lisätä hoitohenkilökunnan lääketietoutta työympäristössä.

Vastauksista voi päätellä, että riskilääkkeiden tuntemus ei vielä ole kovin yleistä. Samoin havaittiin, että ISMP:n laatima riskilää-

Lääkityspoikkeama eli lääkitysvirhe on mikä tahansa estettävissä oleva tapahtuma, joka voi aiheuttaa tai johtaa epätarkoituksenmukaiseen lääkkeen käyttöön tai aiheuttaa potilaalle haittaa, kun lääkkeen käytöstä vastaa terveydenhuoltohenkilöstö, potilas tai kuluttaja.

Erityistä tarkkaavaisuutta vaativat lääkkeet eli riskilääkkeet ovat lääkehoidoissa tavanomaisesti käytettäviä lääkkeitä, mutta väärin annettuina aiheuttavat potilaille tavallista vakavampia terveyshaittoja.

Erityistä tarkkaavaisuutta vaativien lääkkeiden eli riskilääkkeiden aiheuttamia haittoja voidaan ehkäistä tutkimuksemme mukaan monilla toimenpiteillä, esimerkiksi tietotekniikan laajalla hyödyntämisellä, osastofarmasian käytön lisäämisellä, moniammatillisten työmuotojen kehittämällä ja lääkitysmenetelmien kehittämällä.

keluettelo ei sovellu Suomen oloihin sellaisenaan. Hoitokäytännöt suomalaisissa sairaaloissa, hoitohenkilökunnan koulutus ja työnjako sekä käytössä oleva lääkitysteknologia poikkeavat todennäköisesti amerikkalaisesta. Riskilääkeluettelo oli sairaala-apteekkarien mielestä liian pitkä ja toisaalta osin puutteellinen.

Suomalaisen lääkitysturvallisuuden lisäämiseksi voitaisiin koota käytäntöihimme soveltuva riskilääkeluettelo, jonka laatimisessa hyödynnetään sairaala-apteekkien henkilökunnan osaamista sekä sairaaloiden ja Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksen (17) tietoja lääkitysvirheistä ja potilasvahinkotapahtumista.

Kirjallisuus

1. Stakes, Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohto. Potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanasto. Työpapereita 28/2006. Stakes, Helsinki 2006. Haettu 28.9.2007 internetistä: <http://www.rohto.fi/doc/T28-2006-VERKKO.pdf>
2. Cohen MR, Kilo CM: High-Alert Medications: Safeguarding Against Errors. Kirjassa: Medication errors. Toim. Cohen M. The American Pharmaceutical Association. Washington USA 1999.
- 3 Council of Europe (2007). Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. Expert Group on Safe Medication Practices (P-SP-PH/SAFE). Haettu 28.9.2007 internetistä: http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc%Dsp/Medication%20Safety%20Report.pdf.
4. Kallio M, Hietala J. Poikkeamat lääkehoidossa – case Jyväskylä. Kirjassa: Farmasian päivät 2004 – Asiakaslähtöinen farmasia, ss. 138–9. Toim. Farmasian oppimiskeskus, Painotalo Miktor Ky, Helsinki 2004.
5. Mustajoki P. Hoitoon liittyvät virheet ja niiden ehkäisy. Peijaksen sairaalan projekti. Suom Lääkäril 2005;60: 2623–25.
6. Sosiaali- ja terveysministeriö. Turvallinen lääkehoito. Valtakunnallinen opas lääkehoidon toteuttamisesta sosiaali- ja terveyshuollossa. Sosiaali- ja terveysministeriön oppaita 2005:32, Yliopistopaino, Helsinki 2006. Haettu 28.9.2007 internetistä: <http://www.stm.fi/Resource.phx/hankk/hankt/potilasturvallisuus/index.htx.i640.pdf>
7. Institute of Medicine. To Err is Human: Building a Safer Health System, National Academy Press. Washington 2000.
8. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP): What is Medication Error? 2006. Haettu 9.3.2006 Internetistä: <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>
9. Bates DW, Cullen DJ, Laird N ym. Incidence of Adverse Drug Events And Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. JAMA 1995; 274:29–34.
10. Weingart SN, Wilson RM, Gibberd RW, Harrison B. Epidemiology of medical error. BMJ 2000;320:774–7.
11. Runy LA. High-alert Medications. Hospitals & Health Networks 2004; 78:67–73.
12. Institute for Safe Medication Practices: ISMP's list of High-Alert Medications 2005. Haettu 30.1.2006 Internetistä: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>. Lista on päivitetty vuonna 2007.
13. Knuutila J, Ruuhilehto K, Wallenius J. Terveydenhuollon vaaratapahtumien raportointi. Lääkelaitoksen julkaisusarja 1/2007, Helsinki 2007. Haettu 28.9.2007 internetistä: http://www.laa-kelaitos.fi/uploads/julkaisut/laitteet_ja_tarvikkeet/Haipro_julkaisu_verkko.pdf
14. Institute for Safe Medication Practices. ISMP Self-assessments. Haettu 23.8.2007 internetistä: <http://www.ismp.org/selfassessments/default.asp> ja <http://www.ismp.org/selfassessments/Hospital/Intro.asp>
15. Lahtinen M, Oinas V. Lääkehoidon turvallisuus sairaalassa – ensimmäinen vaihe itsearviointityökalun kehittämiseksi ISMP:n työkalun pohjalta. Farmaseutin lopputyö, Helsingin yliopisto 2007.
16. Kumpula AK. Lääkehoitoprosessissa esiintyvät ongelmat – tutkimus Kuopion yliopistollisen keskussairaalan neurologian osastolla. Pro gradu -tutkielma. Kuopion yliopisto 2006.
17. Lindén C. Vakavat lääkityspoikkeamat – potilasturvallisuuden haaste. Tutkimus Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksen aineistosta 2000–2004. Pro gradu -tutkielma, Helsingin yliopisto 2007.

Haittavuosi 2007

Viime vuonna Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin saatiin 1 174 ilmoitusta epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta. Määrä siis nousi hiukan edellisvuodesta. Eniten ilmoitettujen lääkkeiden luettelossa tapahtui pientä elämistä, mutta ilmoitettujen haittojen kirjo on pitkälti aiemman kaltainen kohde-elinryhmittäin tarkasteltuna.

Ilmoituksista 753 (64 %) luokiteltiin vakaviksi (kriteerit, ks. taulukko 1), joiden osuus on suurempi kuin aiempina vuosina. Kaikkiaan 1 174 ilmoituksessa oli yhteensä 2 568 erillistä haittavaikutusoiretta, eli keskimäärin 2,4 haittavaikutusoiretta ilmoitusta kohti. Rokotteiden haittavaikutukset eivät sisälly tähän katsaukseen.

Ilmoituksia saatiin yhteensä 348 lääkeaineesta, joista 214:sta kaksi tai vähemmän ilmoitusta. Taulukossa 2 on lueteltu lääkeaineet, joista saatiin kymmenen ilmoitusta tai enemmän. Uusina lääkkeinä tässä luettelossa ovat tupakoinnin lopettamiseen käytettävä varenikliini (Champix), skitsofrenialääke aripipratsoli (Abilify), opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävä buprenorfiini-naloksoni (Suboxone) ja laihdutuslääke rimonabantti (Acomplia). Näistä varenikliini, buprenorfiini-naloksoni ja rimonabantti ovat saaneet myyntiluvat kahden viime vuoden aikana, tosin buprenorfiini-naloksoni on ollut tätä ennen jo käytössä erityisluvallisena valmisteena. Uutena luettelossa on myös vuodesta 2003 kaupan ollut serotoniinin takaisinoton estäjä essitalopraami (Ciprallex). Vanhemmista lääkeaineista luettelossa on jälleen nitrofurantoiini (Nitrofur-C) keuhko-

vaikutuksineen. Nyt listalla toiseksi nousseesta, muun muassa tulehduksellisten suolistosairauksien, nivelreuman ja psoriaasin hoitoon käytettävästä infliksimabista (Remicade) saatujen ilmoitusten määrä kaksinkertaistui aiemmista vuosista. Myös sen käyttö on yleistynyt vuosi vuodelta. Vuoden 2007 luettelossa on kolmantena klotsapiini (useita kaupanimiä), joka viimeisten kymmenen vuoden aikana on ollut alimillaan viidentenä.

ATC-luokittain tarkastellen eniten haittavaikutusilmoituksia saatiin hermostoon vaikuttavista lääkkeistä (N) eli lähinnä neurologisten ja psykiatristen sairauksien lääkkeistä. Toisena ovat syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat (L). Kolmanneksi eniten ilmoituksia saatiin sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeistä (C).

Haittavaikutusten termittämisessä käytetään MedDRA-koodistoa (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Kohde-elinryhmittäin tarkastellen eniten ilmoitettiin yleisistä sekä lääkkeen antopaikkaan liittyvistä oireista ja haitoista. Seuraavaksi tulevat maha-suolikanavaan ja ihoon kohdistuneet haitat, sen jälkeen neljäntenä neurologiset haitat (kuva, sivu 18). Tämän karkean luokkajaottelun sisällä useimmi-

ten ilmoitettuja yksittäisiä haittoja olivat ihottuma eri muodoissaan (yht. 88), urtikaria eli nokkosrokko (74), maksan toimintaan liittyvät muutokset (66), allerginen tai anafylaktinen reaktio (63) sekä veren valkosolujen vähentyminen eli eriaisteiset leukopeniat (58).

Haittavaikutusilmoitusten määrän perusteella ei voi vertailla lääkkeiden turvallisuutta keskenään. Lääkkeiden käyttömäärissä on toisiinsa verrattuina huomattavaa vaihtelua; runsaasti käytetyistä lääkkeistä saadaan enemmän ilmoituksia kuin vähemmän käytetyistä. Ilmoitusten määrään voi lisäksi vaikuttaa esimerkiksi tiedotusvälineissä esiin tulleet lääketurvallisuusasiat. Määrää voi lisätä myös Lääkelaitoksen kehoitus ilmoittaa erityisesti kun

Taulukko 1. Vakavan haittavaikutuksen kriteerit:

- kuolemaan johtanut
- henkeä uhannut
- sairaalahoitoon tai sairaalahoidon pitkittymiseen johtanut
- pysyvään tai merkittävään toimintesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtanut
- synnynnäiset anomaliat/ epämuodostumat

kyseessä on vakava haittavaikutus, epäily haitallisesta yhteisvaikutuksesta, tai kun haitta on odottamaton tai uusi (vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla ollut lääke), tai kun haittavaikutuksen ilmaantumistiheys näyttää ilmoittajan mielestä lisääntyneen.

Jodivarjoaineet

Jodivarjoaineista saatiin 59 ilmoitusta, joista 47 jomeprolista (Iomeron). Näistä ilmoituksista valtaosa saatiin samalta alueelta kertoen edellisen vuoden tapaan paikallisesta ilmoitusaktiivisuudesta. Ilmoituksissa kuvattiin useimmiten urtikariaa (24), oksentelua ja/tai pahoinvointia (25) taikka muita allergisia oireita, kuten hengenahdistusta ja suun tai kurkun turpoamista. Anafylaktisista reaktioista tai sokeista ilmoitettiin neljä kertaa, joista kaksi jomeprolista. Yhdestäkään kuolemaan johtaneesta reaktiosta ei ilmoitettu.

Selektiiviset immunosuppressantit ja metotreksaatti

Tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) estäjistä ilmoitettiin useimmin infliksimabista (46), joka on tämän ryhmän lääkkeitä ollut Suomessa pisimpään käytössä. Valmisteen luonteeseen (monoklonaalinen vasta-aine), vaikutusmekanismiin ja laskimonsisäiseen antotapaan sopien valtaosa ilmoituksista koski anafylaksiaa tai allergisia reaktioita (7) tai siihen sopivia sekalaisia oireita (11), infuusioon liittyviä reaktioita (10) tai erilaisia infektioita (10). Tuberkuloositapauksista raportoitiin kaksi kertaa. Iho-oireita kuvattiin kuudessa ilmoituk-

sessä ja maligniteetti kolmessa (lymfooma, seminooma ja levyepiteelikarsinooma). Samaan ryhmään kuuluu ihonalaisena injektiona annettava etanersepti (Enbrel, fuusioproteiini, joka estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin), jonka käyttöaiheita ovat myös muun muassa nivelreuma, psoriasisartriitti ja läiskäpsoriaasi. Siitä saatiin 16 ilmoitusta, joissa kuvattiin injektiokohdan reaktioita (3) ja iho-oireita (5). Lisäksi ilmoitettiin yhdestä lymfoomatapauksesta sekä kahdessa infektiosta: tuberkuloosiperitoniitti aikuisella reumatopotilaalla ja viruksenkefaliitti lapsipotilaalla.

Adalimumabi (Humira) on myös spesifisti TNF:iin sitoutuva monoklonaalinen vasta-aine, jota käytetään mm. nivelreuman, Crohnin taudin ja prosiaasin hoidossa. Siitä saatiin 12 ilmoitusta, joista kaksi tuberkuloositapausta.

Kaikkia yllämainittuja lääkkeitä käytetään nivelreumaa hoidettaessa ensisijaisesti yhdessä metotreksaatin (useita kauppanimiä) kanssa. Metotreksaattista ilmoitettiin 12 tapausta, joista neljä koski maksahaittoja, kolme keuhkomuutoksia ja yksi progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa.

Psykoosiläkkeet

Klotsapiinin lisäksi ilmoitettiin myös muihin psykoosiläkkeisiin liittyvistä haitoista: ketiapiinista (Seroquel, Ketipinor) 22 ilmoitusta, aripipratsolista 18 ja risperidonista (useita kauppanimiä) 13. Klotsapiinin ilmoituksista edelleen valtaosa käsitteli eriasteisia leukopenioita (24), lisäksi mainitakoon perikardiitti (3).

Aripipratsoli on ollut käytössä

Taulukko 2. Vuonna 2007 useimmin ilmoitetut lääkkeineet.

<i>jomeproli</i>	47
<i>infliksimabi</i>	46
<i>klotsapiini</i>	38
<i>pregabaliini</i>	34
<i>duloksetiini</i>	30
<i>simvastatiini</i>	29
<i>varenikliini</i>	23
<i>terbinafiini</i>	22
<i>ketiapiini</i>	22
<i>etonogestreeli-etinyyliestradioli</i>	20
<i>etorikoksibi</i>	19
<i>aripipratsoli</i>	18
<i>levofloksasiini</i>	16
<i>etanersepti</i>	16
<i>levonorgestreeli (IUD)</i>	14
<i>mirtatsapiini</i>	14
<i>risperidoni</i>	13
<i>fluvastatiini</i>	12
<i>drospironi-etinyyliestradioli</i>	12
<i>nitrofurantoiini</i>	12
<i>kapesitabiini</i>	12
<i>bevasitumabi</i>	12
<i>adalimumabi</i>	12
<i>metotreksaatti</i>	12
<i>buprenorfiini-naloksoni</i>	11
<i>rimonabantti</i>	10
<i>rituksimabi</i>	10
<i>essitalopraami</i>	10
<i>venlafaksiini</i>	10

skitsofrenian hoidossa vuodesta 2004 ja vuonna 2007 sen käyttö lähes kaksinkertaistui edelliseen vuoteen verrattuna. Ilmoitettuja olivat neurologiset oireet, kuten ekstrapyramidaaliset liikehäiriöt ja tardiivi dyskinesia (yhteensä 3) sekä pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (3). Lisäksi ilmoitettiin maha-suolikanavan oireista (5), erilaisia psykiatrisista käytöshäiriöistä (4), joista yksi oli itsemurhayritys, ja eriasteisista leukopenioista (3).

Myös ketiapiinin käyttöön liittyen ilmoitettiin kahdesta pahan-

laatusesta neuroleptioireyhtymästä, sen lisäksi mm. kahdesta tardiivista dyskinesiasta ja muista neurologisista oireista (7). Risperidonista yleisimmin ilmoitettuja haittoja olivat myös erilaiset neurologiset liikehäiriöt (8) ja pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä ilmoitettiin kahdesti.

Masennuslääkkeet

Keväällä 2005 käyttöön tulleesta duloksetiinista (Cymbalta) ilmoitettiin eniten neurologisista (16) ja psykiatrisista (14) haitoista, mm. huimauksesta ja tasapainovaikeuksista (6) sekä itsemurhayrityksistä taikka -ajatuksista (3). Myös erilaisia maha-suolikanavan haittoja kuvattiin 10 ilmoituksessa. Masennuksen lisäksi duloksetiin käyttöaiheita ovat perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun hoito ja ponnistusinkontinenssin hoito naisilla.

Masennuslääke mirtatsapiinin (useita kauppanimiä) käyttöön liittyen saatiin 14 ilmoitusta, mm. neurologisista oireista (11), kuten levottomuudesta ja levottomat jalat -oireilusta sekä lihasten nykimisestä, ja iho-oireista (4).

Venlafaksiinista (Efexor depot) ja essitalopraamista kummastakin tehtiin 10 ilmoitusta. Essitalopraamin kohdalla kolme ilmoitusta koski itsemurhaa tai sen yritystä. Venlafaksiinilla ilmoitettiin itsemurha-ajatuksista yhdellä potilaalla. Muut ilmoitetut haitat olivat muun muassa sekalaisia kardiovaskulaarisia haittoja, kuten tykyttelyä, nopealyöntisyyttä ja vaikutuksia verenpaineeseen.

Tämän kevään aikana valmistuu EU:n lääkevalvontaviraston EMEAn lääkevalmistekomitean (CHMP) luokka-arvion tuloksena käynnistetty masennuslääkkeiden valmisteyhteenvedo- ja pakkausselostetietojen tarkennus liittyen nuorten aikuisten itsemurhariskiin.

Pregabaliini

GABA-analogi pregabaliini (Lyrica) on tuli käyttöön 2004 neuropaattisen kivun, epilepsian

ja myöhemmin myös yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon. Käyttäjämäärät ovat lisääntyneet vuosittain lähes 50 %. Viime vuoden 34 ilmoituksessa valtaosassa lääkkeen käyttöaihe oli (neuropaattinen) kipu. Aiempien vuosien tapaan eniten ilmoitettuja haittoja olivat psykiatriset ja neurologiset oireet. Lisäksi myös sekalaisia yleisiä oireita, kuten kuumotuksen tunnetta ja turvotuksia ilmoitettiin 5 kertaa.

Statiinit

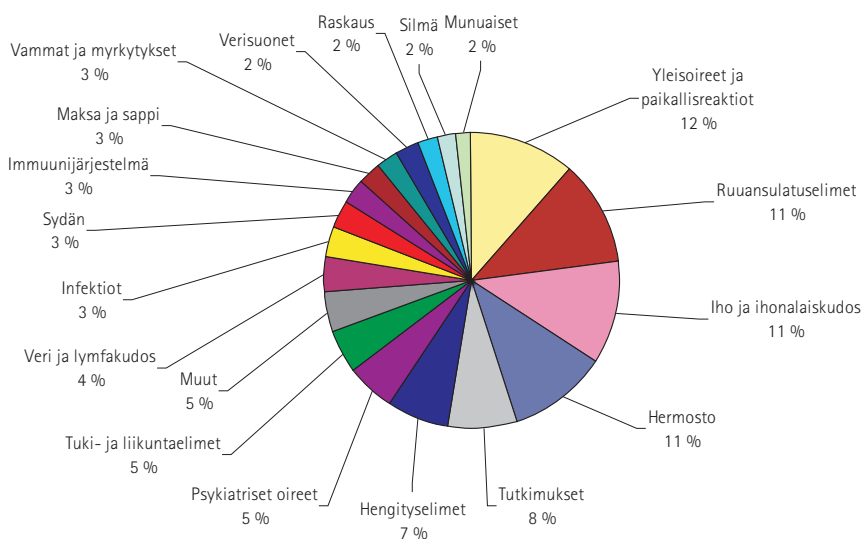
Simvastatiinin käyttö lisääntyi viime vuonna yli 50 % edelliseen vuoteen verrattuna statiinien korvauskäytännön muututtua loppuvuonna 2006. Myös haittavaikutusilmoitusten määrä kasvoi. Ilmoitetut haitat olivat valtaosin tunnettuja lihaksiin kohdistuvia: rabdomyolyysi neljässä ilmoituksessa, sekä lihaskivut tai -krampit tai kreatiinikinaasin (CK) nousu yhteensä kahdeksassa ilmoituksessa. Lisäksi ilmoitettiin erilaisista iho-haitoista (5) ja kahdesta maksan vajaatoiminnasta. Fluvastatiinin käyttö lisääntyi neljänneksellä edellisestä vuodesta ja muilla statiineilla käyttö pieneni. Ilmoitetut haitat olivat pääosin samankaltaisia: CK:n ja maksasyntymien nousuja.

Riippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet

Tupakoinnin lopettamiseen käytetty varenikliini sai myyntiluvan keskitetyn menettelyn kautta syyskuussa 2006, joten valtaosa käyttökokemuksesta on kertynyt viime vuoden aikana, jolloin myös CHMP on arvioinut sen turvallisuutta liittyen psykiatrisiin haittoihin ja itsemurha-ajatuksiin. Tältä osin tarkennetut valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet valmistuvat tämän kevään aikana.

Läkelaitokselle varenikliinista ilmoitettiin useimmiten pahoinvoinnista ja muista maha-suolikanavan oireista (10), iho-oireista (8), lihaskrampeista tai -kivuista (5) ja erilaisista yleisistä oireista, kuten turvotuksista ja väsymyksestä (4 kumpaakin). Psykiatrisista haitoista ilmoitettiin kahdeksan kertaa, joista kaksi koski maanisuuutta tai psykoottisuutta ja kolme unihäiriöitä, loput yksittäisiä erilaisia psyykkisiä oireita. Itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä ei raportoitu vuoden 2007 aikana. Vuoden 2008 aikana on saatu mutama raportti koskien itsemurha-ajatuksia.

Buprenorfiini-naloksoni on yhdistelmävalmiste, jonka buprenorfiini sitoutuu hitaasti ja rever-



Kuva. Ilmoitetut haitat (n=2 568) vuonna 2007.

siibelisti aivojen myy-opioidireseptoreihin. Naloksoni on saman reseptorityypin antagonisti, jolla vierotusoireita kokeville potilaille on oraalisesti annettuna vain vähän farmakologista vaikutusta, kun taas laskimon sisäisesti se aiheuttaa huomattavan antagonisivaikutuksen ja vierotusoireet, estäen siten suonensisäisen väärinkäytön.

Buprenorfiini-naloksonin käyttö on lisääntynyt tasaisesti, ilman huomattavaa piikkiä vuonna 2007, jonka lopussa pelkkää buprenorfiinia sisältävä Subutex jäi vain erityislupakäyttöön raskaana oleville naisille.

Saadut 11 ilmoitusta saapuivat kaikki saman viikon aikana ja koskivat erilaisia hampaiston oireita, kuten hammaskipua, hampaiden irtoamista tai eroosiota. Kaikissa alkuperäisen ilmoituksen oli täyttänyt lääkkeen käyttäjä itse sairaanhoitajan läsnä ollessa ja sairaanhoitaja oli lähettänyt ilmoituksen myyntiluvan haltijalle todettuaan itse potilaiden hampaiden kunnon. Hoitavalta lääkäriltä/lääkäreiltä lisätietoja kysyttäessä todettiin, ettei potilaiden hampaiden aiempi kunto ollut lääkärin tiedossa eikä selkeää syy-seuraussuhdetta oireiden ja lääkkeen välillä epäilty tässä vaiheessa.

Mikrobilääkkeet

Mikrobilääkkeistä eniten ilmoituksia saatiin terbinafiinista (22, useita kaupanimeä) ja levofloksasiinista (16, Tavanic). Kummankin kohdalla valtaosa ilmoituksista koski lääkkeelle tyypillistä haittaa, eli terbinafiinilla maku-aistin heikkenemistä (10) tai ihoon kohdistunutta haittaa (8) ja levofloksasiinilla akillestendiniittiä tai -ruptuuraa (yhteensä 13). Myös nitrofurantoiini nousi listalla pääosin keuhkohaittoineen.

Koksibit

Rofekoksibi vedettiin markkinoilta 2004 vakavien tromboottisten kardiovaskulaaritapahtu-

mien vuoksi. Tästä seurasi muiden koksibien turvallisuuden uudelleenarviointi, ja 2005 valdekoksibin myyntilupa peruutettiin toistaiseksi vakavien ihohaittojen vuoksi. Viimeisimmäksi CHMP on suosittanut joulukuussa 2007 lumirakoksibin myyntilupien peruuttamista vakavien maksahaittojen vuoksi (ei kaupan Suomessa).

Suomessa on käytössä vielä kaksi oraalista koksibivalmistetta: vuonna 2000 myyntiluvan saanut selekoksibi (Celebra) ja vuonna 2002 myyntiluvan saanut etorikoksibi (Arcoxia). Selekoksibin kulutus on vuosittain hieman pienentynyt, kun taas etorikoksibin kulutus on noussut. Vuonna 2007 sen kulutusluvut olivat *defined daily dose* (DDD)-arviota käyttäen diklofenaakin ja ketoprofeenin kulutuksen tasolla koksibeihin liitetyistä uutisista ja rajatummasta käyttöaiheesta huolimatta.

Etorikoksibin haitoista ilmoitettiin 19 kertaa, useimmiten maha-suolikanavaan tai ihoon kohdistuneista oireista (5 molempia). Kardiovaskulaarisesta tai maksaan kohdistuneesta haitasta ilmoitettiin kahdesti. Selekoksibista ilmoitettiin kahdesti ihoon kohdistuvista haitoista.

Ehkäisyvalmisteet

Nuvaring-ehkäisyrenkaasta (etonogestreeli-etinyyliestradioli) tuli 20 ilmoitusta, joissa 15 koski ei-toivottua raskautta, yksi kohdunulkoista raskautta, yksi syvää laskimotukosta ja yksi keuhkoemboliaa.

Levonorgestreelin kaikki 14 ilmoitusta koskivat kohdunsisäistä hormoniehkäisintä Mirenaa. Neljässä raportissa kerrottiin ei-toivotusta tai kohdunulkoisesta raskaudesta. Muissa ilmoituksissa kuvatut haitat olivat sekalaisia. Lisäksi ilmoitettiin drospirenoni-etinyyliestradiolista 12 tapusta (11 Yasmin, 1 Yasminelle). Näistä neljässä kuvattiin ei-toivottu raskaus, kahdessa aivoinfarkti ja yhdessä keuhkoembolia.

Solunsalpaajat

Solunsalpaajista verisuonten endoteelikasvutekijää (VEGF) estävästä bevasitsumabista saatiin 12 ilmoitusta, samoin 5-fluorourasiilin esiasteesta kapesitabiinista. Hoidetut potilaat olivat perustaudista johtuen usein jo lähtökohdaisesti huonokuntoisia. Kapesitabiinin yhteydessä ilmoitettiin muun muassa joistakin neutropeenisista infektioista ja kardiovaskulaarihaitoista. Bevasitsumabista ilmoitettiin hyvin sekalaisia haittoja, muun muassa suolen perforaatio, aivoinfarkti, hemipareesi ja parapareesi.

Rimonabantti

Endokannabinoidijärjestelmän kautta vaikuttava laihdutuslääke rimonabantti sai myyntiluvan 2006. Viime vuonna ilmoitetuissa 10 raportissa kuvattujen haittavaikutusten kirjo vaihteli, mutta kolmessa tapauksessa kuvattiin masennusta tai apatiaa. Kesällä 2007 CHMP tulikin siihen tulokseen, että valmisteyhteenvedoissa aiemmin varoituksena mainittu masennus on syytä muuttaa hoidon vasta-aiheeksi.

Lääkelaitos kiittää kaikkia lääketaimien ilmoittaneita terveydenhuollon ammattilaisia. Haittavaikutuksista ilmoittaminen on tärkeää, koska erityisesti harvinaiset haitat ja yhteisvaikutukset voivat tulla esiin vasta laajemman käytön yhteydessä ja erilaisia potilasryhmiä hoidettaessa. Epäily haittavaikutuksesta kannattaa ilmoittaa erityisesti kun kyseessä on vakava, odottamaton haitta tai kyseessä on uusi, vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla ollut lääkevalmiste.

Kodeiinivalmisteita varoen imetyksen aikana

Kodeiini on opioidi, jota käytetään kivunlievitykseen ja ärsytyksykään. Kodeiini metaboloituu CYP2D6-entsyymin kautta morfiiniksi. Geneettisestä vaihtelusta johtuen 1–2 % suomalaisesta väestöstä arvellaan olevan ultranopeita metaboloijia tämän entsyymin suhteen. Tällä ryhmällä kodeiinin haittavaikutukset ovat todennäköisempiä, koska kodeiini muuttuu nopeammin morfiiniksi. Jos imettävä nainen on ultranopea metaboloija, morfiinipitoisuus äidinmaidossa voi nousta niin suureksi imeväisessä, että siitä aiheutuu vauvalle jopa vakavia haittavaikutuksia. Tällainen tapaus kuvattiin *Lancet*-lehdessä taannoin (1). Imeväisikäinen lapsi kuoli morfiinin yliannostuksen aiheuttamaan hengityslamaan. Äiti todettiin myöhemmin ultranopeaksi metaboloijaksi CYP2D6-entsyymin suhteen.

Potilastapaus

Täysiaikaisena syntyneessä poikavauvassa havaittiin seitsemäntenä päivänä syntymästä uneliaisuutta. Lisäksi rintaruokinnan kanssa oli ajoittain vaikeuksia. 11. päivänä lastenlääkäri huomasi tarkastuskäynnillä lapsen painon pienentyneen. 12. päivänä lapsella oli harmaa iho ja nautittu maitomäärä oli vähentynyt. 13. päivänä lapsi menehtyi.

Kuolinsyytutkimuksissa ei havaittu lapsen elimistön rakentamiseen liittyviä poikkeavuuksia. Ve-

ren morfiinipitoisuus oli 70 ng/ml. Yleensä imeväisten morfiinipitoisuus vaihtelee välillä 0–2,2 ng/ml, jos imettävä äiti saa kodeiinia. Äidille oli määrätty kodeiinia ja parasetamolia sisältävää yhdistelmävalmistetta episiotomian jälkeiseen kipuun. Annos oli ensin kaksi tablettia 12 tunnin välein. Annos puolitettiin toisena päivänä uneliaisuuden ja ummetuksen vuoksi. Äiti jatkoi lääkitystä kahden viikon ajan.

Imemisongelmien takia äiti säilöi maitoa kymmenentenä päivänä synnytyksestä. Tästä määritettiin vauvan menehtymisen jälkeen morfiinipitoisuus, joka oli 87 ng/ml. Tyypillinen pitoisuus äidinmaidossa toistuvassa annostuksessa (60 mg joka kuudes tunti) on 1,9–20,5 ng/ml. (1).

1. Koren ym. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.

Apteekille tiedoksi

Edellä esitetyn potilastapausten perusteella kodeiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedot päivitetään.

Ilman reseptiä saatavia kodeiinipitoisia yskänlääkkeitä ei tule enää käyttää imetyksen eikä raskauden aikana.

Kodeiinia (kodeiinifosfaattihemihydraattia) sisältävät yhdistelmävalmisteet.

Valmiste	Kodeiinin määrä tabletissa tai aikuisen kertahoitoannos oraalliuoksessa	Vaatii reseptin
Ardinex tabletti	30 mg	kyllä
Codesan comp oraalliuos	31 mg	kyllä
Gepacod tabletti	30 mg	kyllä
Katapekt oraalliuos	15 mg	ei
Panacod tabletti ja poretabletti	30 mg	kyllä
Paramax-cod tabletti	30 mg	kyllä
Recipect oraalliuos	15 mg	ei

Neidonhiuspuu- ja mäkikuismauutteille monografiat

Huhtikuun ja heinäkuun ensimmäisinä päivinä 2008 voimaan tulevissa Euroopan farmakopean (Ph. Eur.) 6. painoksen täydennysosissa 6.1 ja 6.2 on julkaistu ensimmäistä kertaa monografiat neidonhiuspuu- ja mäkikuismauutteille. Monografioiden mukaiset standardoidut laatu- ja pitoisuusvaatimukset merkitsevät jatkossa näiden kasvirohdostuotteiden ja sitä kautta myös niistä valmistettujen kasvirohdosvalmisteiden tasalaatuisuuden tarkentumista. Koska kyse on monografiosta, jotka julkaistaan Ph. Eur.:ssa nyt ensimmäistä kertaa, ne voidaan ottaa käyttöön jo ennen virallista voimaantulopäivää.

Monografia neidonhiuspuun lehtiutteelle

Kuivatuista neidonhiuspuun (*Ginkgo biloba* L.) lehdistä valmistettu kuivauute on monografian mukainen, jos se on valmistettu käyttäen sopivaa valmistusmenetelmää. Uuttoliuottimena on mahdollista käyttää orgaanisia liuottimia ja niiden vesiseoksia. Valmistusmenetelmä voi sisältää erilaisia erotus- ja muita soveltuvia valmistusvaiheita. Näin yleistasoinen kuvaus mahdollistaa hyvinkin monivaiheisten valmistusmenetelmien käytön ja toisaalta edellyttää erilaisin menetelmin valmistettujen kasvirohdostuotteiden täyttävän Ph. Eur. monografian vaatimukset. Monografiassa edellytetään neljän neidonhius-

puun lehtirohdokselle ominaisen yhdisteryhmän säätämistä tiettyihin pitoisuusrajoihin (taulukko).

Monografia mäkikuisman versouutteelle

Mäkikuisman (*Hypericum perforatum* L.) kuivatuista kukkalatvuksista valmistettu kuivauute on monografian mukainen, jos valmistusmenetelmässä on uuttoliuottimena käytetty 50–80 (V/V) prosentista etanolia tai metanolia. Tämäkin valmistusmenetelmän kuvaus kattaa useita eri tavoin valmistettuja kasvirohdostuotteita. Mäkikuismauutteet säädetään monografiassa esitettyjen pitoisuusvaatimusten mukaisesti kolmen mäkikuismarohdokselle ominaisen yhdisteryhmän suhteen (taulukko).

Kasvirohdosvalmisteiden laatu paranee

Uudet Ph. Eur.:ssa julkaistavat monografiat tulevat osaltaan parantamaan kasvirohdosvalmisteiden laatua. Vaikutus näkyy siinä, että monografian vaatimusten mukaista vaikuttavaa ainetta (kasvirohdostuote) – neidonhiuspuu-uutetta tai mäkikuismauutetta – sisältävässä lopputuotteessa tulee olla asianmukaiset pitoisuudet juuri niitä yhdisteitä, joiden suhteen vaikuttava aine on säädetty.

Kirjallisuus

European Pharmacopoeia 6th Edition, Supplement 6.1: Ginkgo dry extract, refined and quantified.

European Pharmacopoeia 6th Edition, Supplement 6.2: St. John's wort dry extract, quantified.

Kasvirohdostuote	Pitoisuudet säädetään seuraavasti
Neidonhiuspuun lehtiute	22,0–27,0 % flavonoideja (flavoniglykosideina) 2,6–3,2 % bilobalidia 2,8–3,4 % ginkgolideja A, B ja C enintään 5 ppm ginkgolihappoja
Mäkikuisman versouute	0,10–0,30 % kokonaishyperisiinejä (hyperisiiniä) vähintään 6,0 % flavonoideja (rutiinina) enintään 6,0 % hyperforiinia (ei kuitenkaan ilmoitettua enempää)

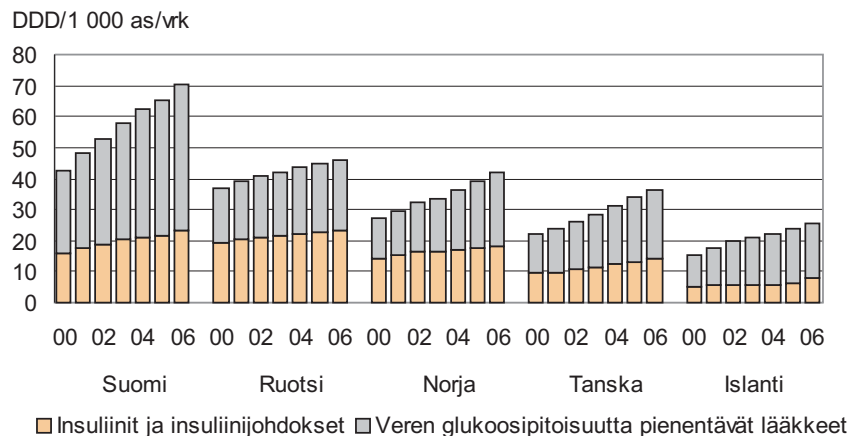
Diabeteslääkkeiden kulutus 2000-luvulla

Diabetesta sairastavien määrän ennustetaan voivan jopa kaksinkertaistua seuraavan vuosikymmenen kuluessa. Vuosien 2000 ja 2007 välillä erityiskorvattavia diabeteslääkkeitä saavien määrä lisääntyi 39 % ja lääkekulutus lisääntyi samana aikana 71 %. Viime vuonna erityiskorvattavia diabeteslääkkeitä sai 184 504 henkeä. Lääkeryhmän kulutus avohoidossa oli 69,9 DDD/1 000 as/vrk.

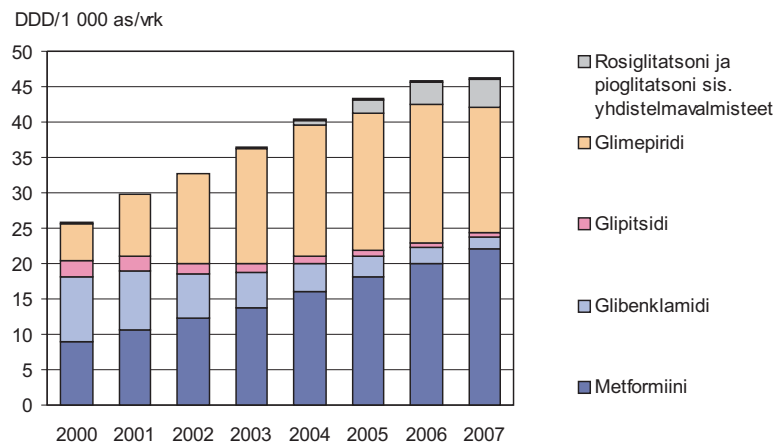
Suomessa oraalisia diabeteslääkkeitä käytetään kaksi kertaa enemmän kuin muissa Pohjoismaissa. Insuliineja on aikaisemmin käytetty eniten Ruotsissa, mutta vuonna 2006 insuliinien kulutus oli yhtä suuri Suomessa (23,2 DDD/1 000 as/vrk) ja Ruotsissa (23,5 DDD/1 000 as/vrk) (kuva 1).

Oraaliset diabeteslääkkeet

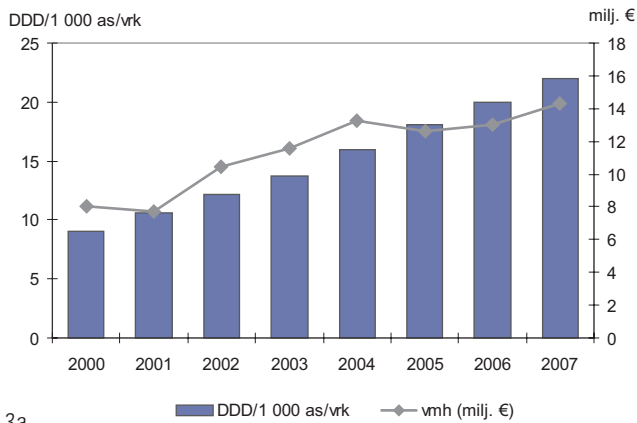
Ensisijaiseksi oraalisiksi diabeteslääkkeeksi suositeltavan metformiinin tasaisesti kasvanut kulutus (22,0 DDD/1 000 as/vrk vuonna 2007) on yli kaksinkertaistunut vuoden 2000 jälkeen. Sulfonyyliureoita ei suositella käytettäväksi yksinään ensisijaislääkkeeksi ilman erityistä syytä. Eniten käytetyn sulfonyyliurean, kerran päivässä otettavan glimepiridin 2000-luvun alkuvuosina nopeasti lisääntynyt kulutus on kääntynyt



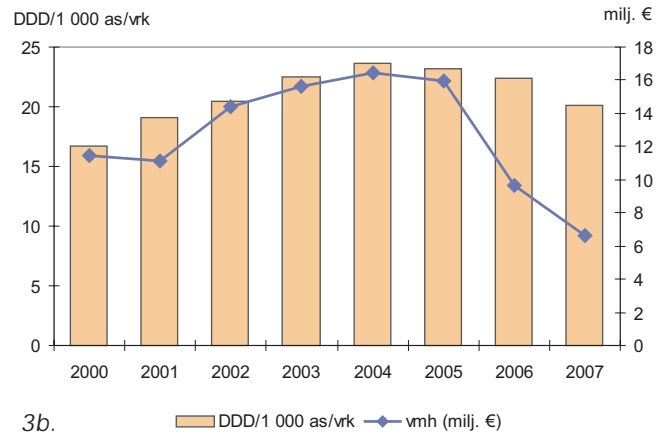
Kuva 1. Diabeteslääkkeiden (A10) kulutus Pohjoismaissa vuosina 2000–2006.



Kuva 2. Oraalisten diabeteslääkkeiden (A10B) kulutus vuosina 2000–2007.



3a.



3b.

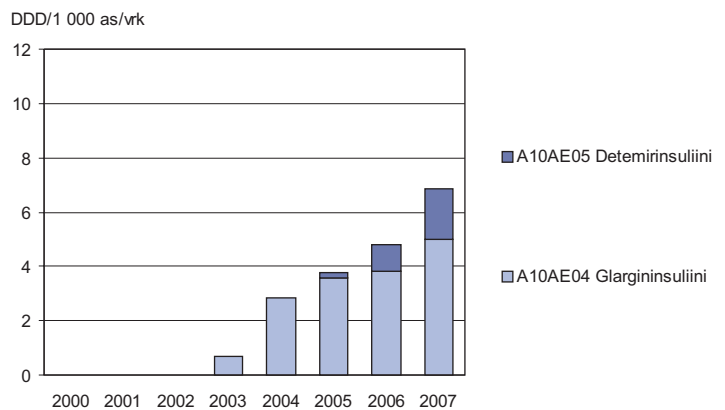
Kuva 3a. Metformiinin (A10BA02) kulutus ja kustannukset vuosina 2000–2007.

Kuva 3b. Sulfonyyliureoiden (A10BBB) kulutus ja kustannukset vuosina 2000–2007.

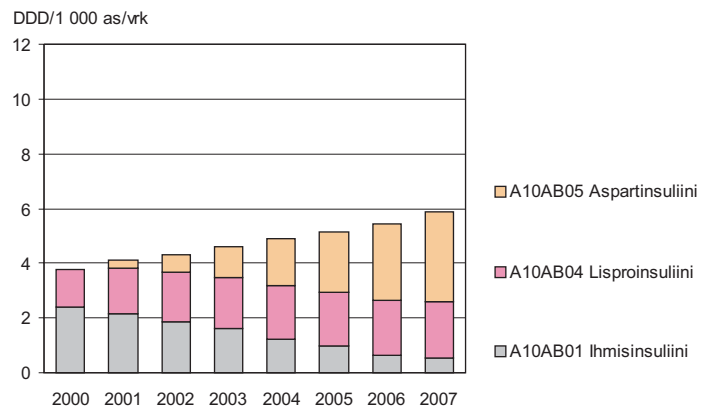
hienoiseen laskuun parina viime vuonna (17,8 DDD/1 000 as/vrk vuonna 2007). Muiden sulfonyyliureoiden, glibenklamidin ja gliptisidin, käyttö on vähäistä (1,8 DDD/1 000 as/vrk ja 0,5 DDD/1 000 as/vrk) (kuva 2).

Metformiinin kustannukset ovat viime vuosina kasvaneet kulutusta hitaammin (kuva 3a). Sulfonyyliureoiden kustannukset ovat pienentyneet vuosien 2004 ja 2005 noin 16 miljoonasta eurosta alle puoleen eli 7 miljoonaan euroon (kuva 3b).

Insuliiniherkkyyttä lisäävien tiatsolidiinidionien eli glitatsien käyttö on vähäistä (1,9 DDD/1 000 as/vrk). Vuorokausiannoksina laskettuna niiden osuus suun kautta otettavista sokeritautilääkkeistä on 4 %, mutta rahassa laskettuna niiden osuus on 23 %. Glitatsien turvallisuutta arvioitiin EMEAssa uudelleen, kun oli saatu havaintoja mahdollisesta sydäninfarktin tai naisten luunmurtumien riskin lisääntymisestä. Lääkkeistä saatava hyöty arvioitiin suuremmaksi kuin mahdolliset haitat, mutta tämänhetkisten ohjeiden mukaan rosiglitatsonia



Kuva 4. Ylipitkävaikutteisten insuliinien (A10AE) kulutus vuosina 2000–2007.



Kuva 5. Lyhytvaikutteisten insuliinien (A10AB) kulutus vuosina 2000–2007.

tulisi määrätä iskeemistä sydän-sairautta sairastavalle vain sen jälkeen, kun potilaan yksilöllinen riski on arvioitu huolellisesti.

Ryhmään 'Muut veren glu-koosipitoisuutta pienentävät lääkkeet' kuuluvat, aterian yhteydessä otettavat repaglinidi ja nateglidini lisäävät sulfonyyliureoiden tavoin insuliinineritystä. Niiden kulutus on ainakin toistaiseksi ollut hyvin pientä (0,3 DDD/1 000 as/vrk).

Viime vuoden loppupuoliskolla markkinoille tulleen uuden diabeteslääkkeen, inkretiinin tavoin toimivan eksenatidin, käyttö on toistaiseksi liian vähäistä näkyäkseen näissä tilastoissa.

Insuliinit ja insuliinijohdokset

Ylipitkävaikutteisten insuliinien, erityisesti glarginininsuliinin, kulutus on kasvanut nopeasti (kuva 4). Lyhyt- ja pitkävaikutteisista insuliineista eniten on lisääntynyt aspartinsuliinin käyttö pitkävaikutteisen ihmisinsuliinin käytön vähetessä (kuvat 5 ja 6). Insuliinisekotteiden joukosta ihmisinsuliini on käytännössä kadonnut (kuva 7).

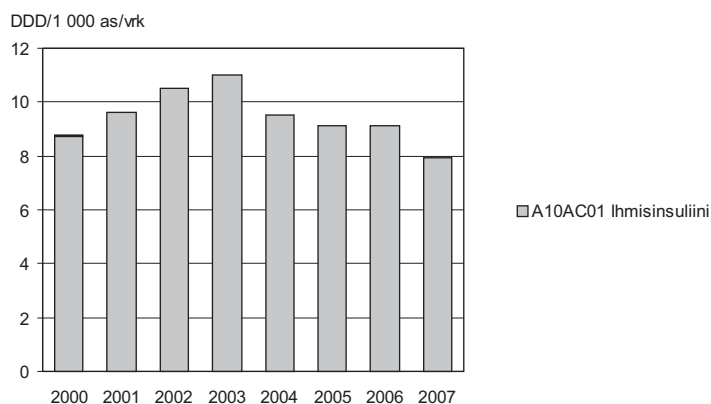
Insuliinien ja insuliinijohdos-ten kulutuksen alueellinen vaihtelu on melko suurta (kuva 8). Itä-Savon, Etelä-Pohjanmaan ja Pohjois-Karjalan sairaanhoitopiireissä insuliinien kulutus ylittää 30 DDD/1 000 as/vrk. Vaasan ja Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä sekä Ahvenanmaan maakunnassa kulutus jää alle 20 DDD/1 000 as/vrk (kuva 8).

Lääkekulutustietoja verkossa:

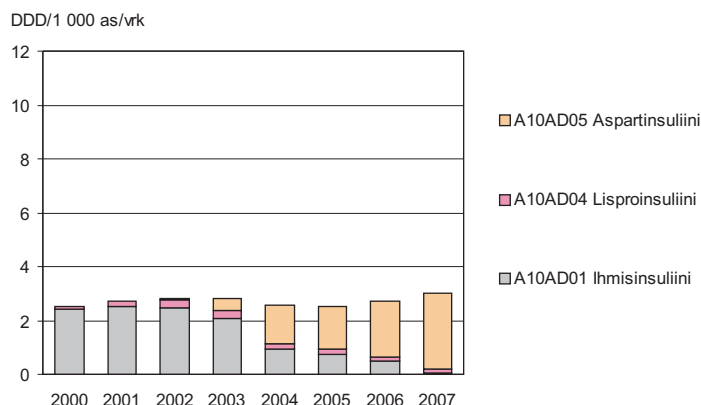
Pohjoismaisia lääkemyyntitilastoja:
<http://www.nom-nos.dk/nomesco.htm>

Kelan sairaskorvauksen korvaus-tiedot:
www.kela.fi

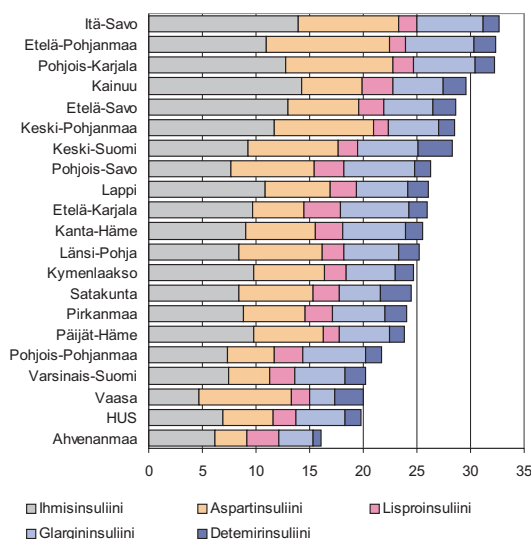
Lääkelaitoksen lääkemyyntitiedot:
<http://www.laakelaitos.fi/laaketieto/kulutustiedot/index.html>



Kuva 6. Pitkävaikutteisten insuliinien (A10AC) kulutus vuosina 2000–2007.



Kuva 7. Insuliinisekotteiden (A10AD) kulutus vuosina 2000–2007.



Kuva 8. Insuliinien ja insuliinijohdos-ten kulutus sairaanhoitopiireittäin avohoidossa vuonna 2007.

Vain yksi on joukosta poissa...

Lehtenne numerossa 6/2007 on mielenkiintoinen kirjoitus lääkepolitiikan kehityslinjoista. Kirjoitus käsittelee viime vuosina tehtyjä ja toteutettuja linjauksia, ongelmakohtaisia laadittuja dokumentteja. Kirjoituksessa tarkastellaan toimia osin kriittisesti, osin neuvoen, mitä vielä voitaisiin tai pitäisi tehdä. Kirjoituksessa on myös hyvin esillä kansainvälinen näkökulma.

Voidaan sanoa että kirjoitus on ansiokas, hyvin tasapainoinen ja oikeaan osuva. Tästä kiitos kirjoittajille, jotka ovatkin tunnettuja ja ansioituneita. Miksi sitten tarttua kynään tai oikeammin tietokoneen näppäimistöön? Lääkelaitos toteuttaa tässä valitsemaansa strategiaa ja osallistuu aktiivisesti lääkepoliittiseen keskusteluun. Kirjoituksessa ei ole oikeastaan mitään sellaista, mistä voisi olla edes erimieltä. Jokin silti ensilukemisen jälkeen jäi vaivaamaan.

Artikkeli on kattava. Siitä ei hevin huomaa sitä, mikä siitä puuttuu. Huomasivatko kirjoittajat, olisi kiva tietää.

Lääkelaitokselle kuuluu mo-

nen muun asian ohella lääkkeiden jakelun valvonta ja ohjaus. Luulisi, että laitoksella on jokin näkemys lääkejake- lujen lähivuosi- kehityslinjoista. Kirjoituksessa kerrotaan muiden virastojen näkemyksistä, mutta oma kanta vaietaan. Onko sitä? Kuitenkin esimerkiksi lähinaapureiden kuten Tanskan ja Norjan lääkejake- lujen kehitys on ollut merkittävä, vaikka ei välttämättä hyvä. Miksi vaieta asiasta? Tulisi keskustella avoimesti ja sitä keskustelua luulisi keskeisen viranomaisen, Lääkelaitoksen johtavan.

Kun laitoksen edeltäjä, *Collegium medicum*, perustettiin vuonna 1663, kävivät Tukholman apteekkarit ja ryytikauppiat ankaraa kädenvääntöä siitä, saadaan- ko lääkkeitä myydä apteekkien ulkopuolella. Nykyisten ryyti- kauppiaiden edusmiehet varmasti pitävät huolta siitä, että vaatimukset saada tulevaisuudessa muitakin kuin nikotiinivalmistei- ta kaappoihin jatkuu.

Jos ei ole kantaa, olisi edes kysymyksiä. Juuri kysymysten avulla voidaan hahmottaa vaihtoehtoisia kehityskulkuja tulevaisuu-

nessa. Lääkkeen hinnasta lähes puolet on muuta kuin lääketeh- taan osaa. Myös sen hinnanosan muodostumisesta on voitava kes- kustella. Esimerkiksi nettikaup- sa varmasti tulisi huomattavia kustannussäästöjä, jotka tulisi viedä välittömästi kuluttajahin- toihin. Ei nettikauppaa tule käy- dä nykyisellä hinnanmuodostuk- sella, koska kustannusrakenne on kokonaan toinen. Potilaat ja Kela hyötyisivät. Kun kustannusten nousu vaivaa meitä kaikkia, luu- lisi että etsitään uusia kustannus- tehokkaita tapoja lääkejake- luun. Mutta ei, vanhat rakenteet eivät tätä salli. Siksikö vaietaan?

Parhaimmillaan lääkkeiden verkkokauppa voisi olla osa ny- kyaikaista apteekkimaailmaa. Apteekkien aseman ei tarvitse huonontua. Siitä ei ole kysymys.

Onko oikein, että potilaat kustantavat lääkeostoillaan kahta yliopistoa. Luulisi, että se on val- tiovallan tehtävä. Ei potilaiden ei- kä Kelan. Kysymyksiä on tänään enemmän kuin vastauksia.

Jarmo Lehtonen

Jarmo Lehtonen Consulting Oy

Edellisen johdosta

Jarmo Lehtonen perää Lääkelaitoksen kantaa lääkejake- lujen vaihtoehtoisista kehityskuluista. Kun jutun tarkoituksena oli tutkimusnäkökulmasta tarkastella viimeaikaista suomalaista lääkepolitiikkaa julkais- tujen asiakirjojen, lääke- ja sairausvakuutuslainsäädäntöön tehtyjen muutosten sekä mediakeskustelun pohjalta, lääkejake- lujen osalta ei jäänyt enempää sanottavaa. Lääkelaitoksen kanta apteekkitoiminnan kehittämiseen käy ilmi esimerkiksi taannoisesta lausunnosta¹. Aihepiiriä on käsitelty tämän lehden pääkirjoituksissa 1/1999, 1/2006 ja 5/2006.

¹ <http://www.laakelaitos.fi/ajankohtaista/lausunnot/index.html>, 2.10.2007 Syrjäseutujen lääkehuoltoa kehitettävä uudistamalla apteekkijärjestelmää.

Hannes Wahlroos
Päätöimittäjä

WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 59

Englanninkielinen nimi Engliskt namn	Latinankielinen nimi Latinskt namn	Suomenkielinen nimi Finskt namn	Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn
Albiglutide	Albiglutidum	Albiglutidi	Albiglutid
Albinterferon alfa-2b	Albinterferonum alfa-2b	Albinterferonia-2b	Albinterferon alfa-2b
Anamorelin	Anamorelinum	Anamoreliini	Anamorelin
Apremilast	Apremilastum	Apremilasti	Apremilast
Arbaclofen placarbil	Arbaclofenum placarbilum	Arbaklofeeni-plakarbiili	Arbaklofenplakarbil
Arterolane	Arterolanum	Arterolaani	Arterolan
Azilsartan medoxomil	Azilsartanum medoxomilum	Atsilsartaanimedoksomiili	Azilsartanmedoxomil
Azoximer bromide	Azoximeri bromidum	Atsoksimeeribromidi	Azoximerbromid
Begacestat	Begacestatum	Begasestaatti	Begacestat
Belatacept	Belataceptum	Belatasepti	Belatacept
Belinostat	Belinostatum	Belinostaatti	Belinostat
Boceprevir	Boceprevirum	Bosepreviiri	Boceprevir
Brivanib alaninate	Alaninati brivanibum	Brivanibalaninaatti	Brivanibalaninat
Canakinumab	Canakinumabum	Kanakinumabi	Kanakinumab
Carfilzomib	Carfilzomibum	Karfiltsomibi	Karfilzomib
Ceftaroline fosamil	Ceftarolinum fosamilum	Keftaroliinifosamiili	Ceftarolinfosamil
Cenersen	Cenersenum	Senserseeni	Cenersen
Choline fenofibrate	Cholini fenofibratum	Koliinifenofibraatti	Kolinfenofibrat
Cinaciguat	Cinaciguatum	Sinasiguaatti	Cinaciguat
Contusugene ladenovec	Contusugenum ladenovecum	Kontusugeeniladenoveekki	Kontusugenladenovec
Dapagliflozin	Dapagliflozinum	Dapagliflotsiini	Dapagliflozin
Delimotecan	Delimotecanum	Delimotekaani	Delimotekan
Dovitinib	Dovitinibum	Dovitinibi	Dovitinib
Eldecalcitol	Eldecalcitolum	Eldekalsitoli	Eldecalcitol
Elvitegravir	Elvitegravirum	Elvitegraviiri	Elvitegravir
Epetirimod	Epetirimodum	Epetirimodi	Epetirimod
Epoetin kappa	Epoetinum kappa	Epoetiinikappa	Epoetin kappa
Eribulin	Eribulinum	Eribuliini	Eribulin
Faxeladol	Faxeladolum	Fakseladoli	Faxeladol
Ferric carboxymaltose	Ferricum carboxymaltosum	Ferrikarboksimaltoosi	Ferrikarboximaltos
Flovagatran	Flovagatranum	Flovagatraani	Flovagatran
Gantenerumab	Gantenerumabum	Gantenerumabi	Gantenerumab
Golotimod	Golotimodum	Golotimodi	Golotimod
Ibalizumab	Ibalizumabum	Ibalitsumabi	Ibalizumab
Idrabiotaparinum sodium	Idrabiotaparinum natricum	Idrabiotaparinuuksinatrium	Idrabiotaparinuuksinatrium
Laropiprant	Laropiprantum	Laropiprantti	Laropiprant
Levamlodipine	Levamlodipinum	Levamlodipiini	Levamlodipin
Lonaprisan	Lonaprisanum	Lonaprisaani	Lonaprisan
Metenkefalin	Metenkefalinum	Metenkefaliini	Metenkefalin
Milveterol	Milveterolum	Milveteroli	Milveterol
Motesanib	Motesanibum	Motesanibi	Motesanib
Nepidermin	Nepiderminum	Nepidermiini	Nepidermin
Neratinib	Neratinibum	Neratinibi	Neratinib
Perampanel	Perampanelum	Perampanceli	Perampanel
Peretinoin	Peretinoinum	Peretinoiini	Peretinoin
Pexacerfont	Pexacerfontum	Peksaserfontti	Pexacerfont
Pimavanserin	Pimavanserinum	Pimavanseriini	Pimavanserin
Piragliatin	Piragliatinum	Piragliatiini	Piragliatin
Pomalidomid	Pomalidomidum	Pomalidomidi	Pomalidomid
Posaraprost	Posaraprostum	Posaraprosti	Posaraprost
Pyronaridin	Pyronaridinum	Pyronaridiini	Pyronaridin
Rabeximod	Rabeximodum	Rabeksimodi	Rabeximod
Raltegravir	Raltegravirum	Raltegraviiri	Raltegravir
Reglelor	Reglelorum	Reglelori	Reglelor
Rolapipant	Rolapipantum	Rolapipantti	Rolapipant
Romiplostim	Romiplostimum	Romiplostimmi	Romiplostim
Ronacaleret	Ronacaleretum	Ronakalereetti	Ronakaleret
Ropidoxuridine	Ropidoxuridinum	Ropidoksuridiini	Ropidoxuridin
Rosonabant	Rosonabantum	Rosonabantti	Rosonabant
Salirasib	Salirasibum	Salirasibi	Salirasib
Sergliflozin etabonate	Sergliflozinum etabonas	Sergliflotsiini-etabonaatti	Sergliflozin-etabonat
Sitimagene ceradenovec	Sitimagenum ceradenovecum	Sitimageeniseradenoveekki	Sitimagenceradenovec
Sotrastaurin	Sotrastaurinum	Sotrastauriini	Sotrastaurin
Taranabant	Taranabantum	Taranabantti	Taranabant
Tarenflurbil	Tarenflurbilum	Tarenflurbiili	Tarenflurbil
Teplizumab	Teplizumabum	Teplitsumabi	Teplizumab
Terameprocol	Terameproolum	Terameprokoli	Terameprokol
Thrombin alfa	Thrombinum alfa	Trombiinialfa	Trombin alfa
Totrombopag	Totrombopagum	Totrombopagi	Totrombopag
Trabedersen	Trabedersenum	Trabederseeni	Trabedersen
Trelanserin	Trelanserinum	Trelanseriini	Trelanserin
Tremelimumab	Tremelimumabum	Tremelimumabi	Tremelimumab
Tridecactide	Tridecactidum	Tridekaktidi	Tridecactid
Tropantiole	Tropantioleum	Tropantiole	Tropantiole
Vatreptacog alfa (activated)	Vatreptacogum alfa (activatum)	Vatreptakogialfa (aktivoitu)	Vatreptakog alfa (aktiverad)
Velimogene aliplasmiidi	Velimogenum aliplasmiidum	Velimogeenialiplasmiidi	Velimogeenialiplasmiidi
Voclosporin	Voclosporinum	Voklosporiini	Voklosporin

Kyynpureman hoito koiralla

Kevät ja kesä lähestyvät kyineen ja kärpäsiineen. Vaikka suurin osa kyynpuremista ei vaadi tehohoitoa, tulisi jokaisen puremapotilaan käydä eläinlääkärin tarkistettavana. Kyynpureman hoitoon ei ole yhteisiä hoito-ohjeita. Nestehoidon, kivunlievityksen ja vasta-aineen annon ohella keskustellaan kortisonin tehosta ensiapuna kyynpureman hoidossa.

Kyynpureman (*Vipera berus*) oireet koiralla vaihtelevat paikallisesta kudostuhoista anafylaksiaan. Oireiden voimakkuuteen vaikuttaa yksilöllisen herkyyden ja koiran koon lisäksi injektoidun myrkyt määrää ja puremakohta. (2, 5).

Kyyn myrkkyy on hemotoksiini, jonka keskeiset vaikutukset kohdistuvat verenkiertoelimistöön ja hyytymisjärjestelmään. Myrkytystä on tunnistettu yli 20 farmakologisesti aktiivista ainetta, kuten useita kudostuhoa ja fibrinogeenin hajoamista aikaansaavia entsyymejä, proteiineja, peptidejä ja vapaita aminohappoja. Elimistön oma reaktio kyyn myrkkyytään lisää myrkytysvaikutuksia elimistössä. Solutuhojen kautta verenkiertoon vapautuu vasoaktiivisia aineita, jotka aikaansaavat vasodilataation ja verenpaineen laskun, mikä hoitamattomana johtaa sokkiin. (3, 8).

Kyynpurema koiralla kohdistuu useimmiten pään ja kaulan alueelle, harvemmin raajoihin. Puremakohdassa havaitaan aluksi usein aristusta sekä mahdollisesti pistemäiset hampaiden aikaansaamat reiät. Myrkkyy aiheuttaa nopeasti kapillaarien seinämävaurioita, jolloin neste siirtyy verenkierrosta kudoksiin aiheuttaen paikallista turvotusta. Myöhemmin voidaan havaita myös etenevää epätarkkarajaista turvotusta. Kipu lisääntyy ja purema-alue alkaa punoittaa. Alueelle voi syntyä myös verenpurkaumia. Pure-

ma raajan alueella aiheuttaa lisäksi ontumista. (2, 3, 8).

Systeemisiä oireita ovat mm. takypnea, takykardia, arytmia, paikallisten imusolmukkeiden reaktio ja hypotensio. Harvinaisempina oireina ovat bakteerilehdukset, paikalliset nekroosit, turvotuksen aiheuttamat hengitysvaikeudet, mahasuolikanavan oireilu, DIC-oireyhtymä (*Disseminated Intravascular Coagulation*), akuutti munuaisten vajaatoiminta, verenvuotohäiriöt (mm. trombosytopenia), sokki, ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) ja kuolema. Vakavissa tapauksissa esiintyy myös keskushermosto-oireita. (5, 2, 6).

Kirjallisuudessa *Vipera*-suvun käärmeiden pureman aiheuttama kuolleisuus koirilla on noin 4 %. Kuolleisuutta lisääviä riskitekijöitä ovat puremat raajoihin, alle 15 kg:n painoisella koiralla purema kehon alueelle sekä pureman saaneen koiran yli 4 vuoden ikä. Hoitoon tuodun koiran heikko psyykinen tila, nestevajaus, hypotermia, takykardia, hengitysvaikeus, verivirtsaisuus, verenvuototaipumus, trombosytopenia ja sokki lisäsivät kuolleisuutta. Myös glukokortikoiditerapialla todettiin yhteys lisääntyneeseen kuolleisuuteen. (1, 2).

Pureman hoito

Jokainen kyyn myrkyllä altistunut koira tulisi viedä eläinlääkärin tarkistettavaksi. Ensihoitona koi-

ra pidetään levossa, jolloin hidastetaan myrkytysleviäminen elimistöön verenkierron ja imunesteen kautta. Pureman saanut raaja tulisi lastoittaa ja pitää puremakohdan kehoon nähden mahdollisimman alhaalla. (1, 7).

Hoidon tarve määräytyy kyynpureman aiheuttamien paikallisten ja yleisoireiden perusteella. Kliinissä tutkimuksessa oireettomaksi todettu koira ei tarvitse sairaalahoitoa. Omistaja seuraa kotona koiran yleisvointia ja paikallisoireita, oireiden ilmestyessä omistaja ottaa yhteyttä eläinlääkärin ja tilanne arvioidaan uudelleen. Arviolta noin 30 % kyynpuremista on "kuivia", jolloin pureman kautta elimistöön ei tule myrkyä tai määrää on olematon. (1, 4, 5).



Nuori narttukoira, jolla on kyynpurema oikeassa etutassussa.
Kuva: Thomas Spillmann

Tehohoito

Koira tarvitsee tehohoitoa kun kliinisessä tutkimuksessa todetaan paikallisia oireita pään, vartalon ja raajojen alueella ilman yleisoireita sekä yleisoireiden kanssa. Ensimmäinen hoito kyynpuremissa on suonensisäinen nestehoito verenpaineen ja verenkierron ylläpitämiseksi ja virtsantuoannon aktivoimiseksi. Virtsan tuotannon aktivointi voi aluksi vaatia erittäin aggressiivistakin nesteytystä. Kun virtsaa alkaa erittyä, jatketaan nestehoittoa alhaisemmalla nopeudella 2–3 vuorokauden ajan. Koiran nestehoittoon tulee kiinnittää erityistä huomiota, sillä kapillaarien seinämävaurioiden kautta nestettä siirtyy helposti verenkierrosta keuhkoihin aiheuttaen keuhkoedeeman. Lisäksi seinämävaurioiden kautta kudoksiin siirtynyt neste alkaa imeytyä takaisin verenkiertoon 2–3 vuorokauden kuluttua puremasta, mikä lisää ylinesteytyksen ja keuhkoedeeman vaara. Huonokuntoisimmat potilaat tarvitsevat keskuslaskimokatetrin asennuksen, jotta voidaan seurata keskuslaskimopainetta ja näin optimoida nesteytyksen tarve. Verinäytteiden ja kliinisen voiminnan perusteella lisätään nestehoittoihin plasmalaajentajaa, plasmatai punasoluja.

Kivunlievitykseen käytetään opioideja, esim. levometadonia tai buprenorfiinia. Lisäksi kyljen iholle laitetaan fentanyylikipulääkelaastari. Tulehduskipulääkkeitä vältetään munuaisvaurioriskiä takia.

Vasta-aineen antoon päädytään tilanteissa, joissa taudinkuva pahenee hoidoista huolimatta ja omistaja on halukas koiralle annettavaan hoitoon. Myrkytysoireiden esiintyessä vasta-aine tulisi antaa välittömästi tai viimeistään 24(–48) tunnin kuluttua puremasta. Vasta-aineen annon yhteydessä allerginen/anafylaktinen reaktio on mahdollinen. Vasta-aineen käyttöä Suomessa rajoittaa sen erittäin korkea hinta.

Harvinaisissa purema-alueen tulehduksissa lisätään hoitoihin antibiootti. (1, 2, 6, 7, 9).

Helsingin Yliopistollisen Eläinsairaalan teho-osastolle saa-



Kyynpureman seurauksena turvotusta on myös kaulan ja alaleuan alueella.

Kuva: Thomas Spillmann

puvan kyynpuremapotilaan ennustetta ennen hoidon aloitusta on vaikea arvioida. Ennustetta parantaa nopea positiivinen vaste tehohoitoon. Yliopistollisen eläinsairaalan potilasmateriaalissa yleisin kuolinsyy käärmeenpuremaan on akuutti munuaisten vajaatoiminta ja ARDS. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa esiintyy myös potilailla, joilla ei eläinsairaalaan tullessa ole selviä sokioireita. (6).

Kortisonia vai ei?

Glukokortikosteroidien käytöstä ensiapuna kyynpuremiin sekä ihmisillä että koirilla on keskusteltu viime vuosina. Koiriin liittyen aiheesta on kirjoitettu vain muutamia artikkeleita. Erään tutkimuksen mukaan glukokortikosteroidilääkityksen todettiin lisäävän kuolleisuutta *Vipera*-suvun käärmeenpureman hoidossa. Glukokortikosteroidien tehoa kyynpureman hoidossa ei ole tieteellisesti todistettu. Myöskään apteekista ilman reseptiä saatavien kortisonitablettien hyötyjä tai haittoja ensihoidossa ei ole osoitettu. Kortisonin anto ensiapuna voi johtaa koiran hoitoon tuomisen viivästymiseen, sillä omistaja saattaa virheellisesti ajatella kortisonitablettien yksinään riittävän kyynpure-

man hoidoksi. Lisäksi koiran hoitoon tuominen voi viivästyä kortisonin aikaansaaman kudosturvotusta ja tulehdusreaktiota lievittävän vaikutuksen takia. Purema-alueen kivun hieman helpottaessa koira myös liikkuu toivottua enemmän.

Eläinlääkärin vastaanotolla kortisonia ensiapuna saaneen koiran jatkoahoito on haastavampaa, koska potilaan alkutilaa ei pystytä luotettavasti arvioimaan. Glukokortikosteroidit voivat hidastaa ja vähentää vasta-aineen vaikutusta sekä lisätä bakteeritulehduksen riskiä ja pidempivaikutteiset valmisteet voivat jopa pahentaa myrkytyksen aiheuttamia elinvaurioita. (1, 2, 4, 5, 7).

Viime vuosina julkaistussa kirjallisuudessa kortisonin antoa ensiapuna kyynpureman hoitoon on pidetty vasta-aiheisena ja sen käyttöä kyynpureman yhteydessä suositellaan vain vasta-aineen aiheuttaman allergisen reaktion hoidossa. (2, 4).

Kirjallisuus

1. Ranheim B, Ingunn R, Heimdal (kull 2002), Sønneland K, Håland (kull 2002), Søli NE. Mangelfull dokumentasjon for bruk av prednisolontabletter ved hoggormbitt hos hund. Fagseksjon for farmakologi og toksikologi, Norsk Veterinærtidsskrift 2005;4.
2. Segev G. ym. *Vipera Palaestinae* envenomation in 327 dogs: a retrospective cohort study and analysis of risk factors for mortality. *Toxicon* 2004;43: 691–699.
3. Vuori A. Duodecim käärmeenpureman hoito. Lääkärin käsikirja 4.2.2007.
4. Bjerås E. Behandling av huggormbitt hos hund ved Norges veterinærhøgskole. *Svensk Veterinärtidning* 2005;14:25–26.
5. Macintire DK ym. *Manual of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine* 2005:412–414.
6. ELT Erja Kuusela, suullinen tiedonanto.
7. Honkavaara J. Yleisimmät myrkytykset ja niiden hoito 2006, Suomen Eläinlääkäripraktikot.
8. Honkavaara J. Myrkytykset ja niiden hoito 2006, Farmakologian laitokset.
9. Terry P, Mackway-Jones K. The use of antibiotics in venomous snake bite. *Emerg Med J* 2002;19:48–49.