

Toimittaneet: Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Glargiini-insuliinin käyttö lisääntyy – näyttö hyödyistä?

Glargiini-insuliini on uudentyyppinen pääsääntöisesti keran vuorokaudessa pistettävä pitkävaikutteinen insuliini, jonka vaikutushuippu on loivempi ja vaikutusaika pidempi kuin keskipitkävaikutteisilla insuliineilla. Glargiinihoidon etuna on pidetty tasaisempaa vaikutusta, hypoglykemioiden vähäisempää esiintymistä sekä suurempaa vapautta pistosajankohdan valinnassa. Hoidon onnistuminen on kuitenkin yksilöllistä ja joidenkin potilaiden kohdalla tasapainon saavuttaminen on ongelmallista. Lisäksi glargiini-insuliini on yli kaksi kertaa kalliimpaa kuin perinteiset pitkävaikutteiset insuliinit (taulukko 1).

Glargiini-insuliini on saanut myyntiluvan vuonna 2000. Se on ollut koko-

naan korvattava tyyppin 1 diabeteksen hoidossa 1.11.2003 lähtien, tyyppin 2 diabeteksessa sillä on vain peruskorvattavuus. Glargiini-insuliinin käyttö diabeteksen hoidossa on lisääntynyt merkittävästi. Vuoden 2004 syyskuus-

sa insuliineista korvausta saavia diabeetikkoja oli 77 928, heistä 19 025 (24,4 %) sai korvausta glargiini-insuliinista.

ROHTO-KESKUS

Taulukko 1. Glargiini-insuliinin (Lantus), ylipitkävaikutteisen ihmisinsuliinin (Ultratard) sekä pitkävaikutteisten insuliinien hinnat, 100 KY/ml, 10 ml. Lähde: Pharmaca Fennica, Terveysportti, hinnat päivitetty 1.11.2004.

Valmiste	Hinta, euroa
Lantus 100 KY/ml, 10 ml	56,85
Ultratard 100 KY/ml, 10 ml	23,05
Humulin NPH, Humutard, Monotard, Protaphane, 100 KY/ml, 10 ml	23,03–23,05

Pitkävaikutteisten insuliinianalogien vaikutustapa

Insuliinin vaikuttava muoto on yhden molekyylin kokoinen monomeeri. Insuliinimonomeereilla on spontaani taipumus yhdistyä dimeereiksi ja edelleen kuuden molekyylin heksameereiksi. Yhteenliittyminen on palautuvaa ja sitä tapahtuu etenkin insuliinipitoisuuden ollessa suuri (1). Ruiskepulloissa suurin osa insuliinista on heksameerinä. Sen kulku biologisten kalvojen läpi on rakenteen suuren koon vuoksi hidasta. Ruiskutuksen jälkeen heksameeri laimenee sekoittuessaan kudostesteeseen, ja tämä nopeuttaa sen hajoamista kalvoja läpäiseviksi monomeereiksi. Heksameerin hajoamisnopeus säätelee insuliinin vaikutuksen alkamisnopeutta ja kestoa.

NPH-insuliinin (neutraali protamiini Hagedorn -insuliini, isofaani-insuliini) käyttöä pitkävaikutteisena perusinsuliinina hankaloittaa 4–6 tuntia ruiskutuksen jälkeen tuleva selvä vaikutushuippu ja sen jälkeinen vaikutuksen aleneminen, niin ettei koko vuorokautta kestävästä riittävästä vaikutuksesta aina saavuteta. Lisäksi NPH-insuliini on suspensio, joka pitää sekoittaa ennen injektion antamista. Tämän on arveltu lisäävän antokerrasta toiseen tapahtu-

vaa vaihtelua insuliinin imeytymisessä ja vaikutuksessa.

Glargiini-insuliinissa insuliinimolekyylin B-ketjun päähän on liitetty kaksi arginiiniaminohappoa ja A-ketjun asemassa 21 oleva arginiini on vaihdettu glysiiniin. B-ketjuun tehdyt muutokset siirtävät insuliinimolekyylin isoelektristä pistettä (sitä pH-arvoa, jossa molekyylin positiiviset ja negatiiviset sähkövaraukset ovat yhtä suuret ja sen liukoisuus pienimmillään) tavanomaisesta 5,4:stä lähelle neutraalia, fysiologista arvoa (1). Elimistön pH:ssa glargiini-insuliinin liukeneminen kudostesteeseen on siis tavallista hitaampaa ja vaikutuksen kesto pidempi. Glargiini-insuliinin muodostamassa heksameerissa monomeerit ovat lähempänä toisiaan kuin tavallisessa insuliinivalmisteessa, ja sinkin lisääminen parantaa edelleen heksameerin pysyvyyttä. Glargiini-insuliinivalmiste on kirkas ja hapan (pH 4) liuos, jota ei voi sekoittaa toisten insuliinivalmisteiden kanssa; sekoittamisen jälkeinen pH:n ja sinkkipitoisuuden muutos näkyisi valmisteiden vaikutusprofiilin muutoksena.

Toisessa vastikään markkinoille tul-

leessa pitkävaikutteisessa insuliinianalogissa, detemirinsuliinissa, on B-ketjun viimeinen aminohappo, asemassa 30 ollut treoniini, poistettu ja lysiiniin (B29) on kiinnitetty rasvahappo, myristiinihappo. Detemirinsuliinin pH on 7,4 ja se sisältää glargiini-insuliinin tavoin sinkkiä. Glargiini-insuliinista poiketen sen liukoisuus fysiologisessa pH:ssa on kuitenkin hyvä. Rasvahappolisäyksen seurauksena detemirinsuliinimolekyylit voivat elimistössä muodostaa kahdesta heksameerista koostuvia rakenteita ja sitoutua albumiinimolekyyliin, jolloin niiden vaikutusaika pitenee (2).

KIRJALLISUUTTA

- 1 Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Current Pharmaceutical Research* 2001;7:1303–25.
- 2 Havelund S, Plum A, Ribet U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, Kurtzhals P. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharmaceutical Research* 2004;21:1498–504.

RISTO HUUPPONEN
professori

Turun yliopisto, farmakologia ja
kliininen farmakologia ja Kuopion
yliopisto, farmakologian ja
toksikologian laitos

ROHTO-KESKUKSEN ARVIO GLARGIINI-INSULIINISTA:

Glargiini-insuliini ei ilmeisesti paranna aikuispotilaiden pitkäaikaistasapainoa tyyppin 1 tai 2 diabeteksessa pitkävaikutteiseen NPH-insuliiniin verrattuna, kun käytetään kriteerinä HbA_{1c} -tasoa (B).

Tyyppin 1 diabeteksessa paastoverensokeriarvot ovat ilmeisesti matalampia glargiini-insuliinia käytettäessä (B).

Glargiini-insuliini saattaa vähentää yöllisten hypoglykemioiden määrää tyyppin 1 diabeteksessa, erityisesti verrattuna kerran päivässä annosteltuun NPH-insuliiniin (C).

Glargiini-insuliini ilmeisesti vähentää yöllisten hypoglykemioiden määrää tyyppin 2 diabeteksessa (B).

Siirtyminen edellisen polven keskipitkä- tai pitkävaikutteisista insuliineista glargiini-insuliiniin saattaa hyödyttää:

- Tyyppin 1 diabeetikoita, joilla on:
 - NPH-insuliinin huippuvaikutuksen seurauksena yöllisiä hypoglykemioita
 - aamuisin korkeita verensokeriarvoja, joita ei yöaikaisten hypoglykemioiden vuoksi saada hallintaan illalla pistettävän NPH-insuliinin annosta nostamalla
- Tyyppin 2 diabeetikoita, joilla erityisesti kombinaatiohoidon (tabletti-lääkkeiden ja illalla pistettävän NPH-insuliinin yhdistelmä) aikana on:
 - korkea paastoverensokeri, jota ei yöllisten hypoglykemioiden vuoksi voida hoitaa NPH-insuliinin annosta nostamalla
 - toisen pistoksen tarpeeseen viittaavia korkeita verensokerin iltapäiväarvoja
- Potilaita, joiden kohdalla vapaampi pitkävaikutteisen insuliinin annostelun ajankohta auttaa esim. kotisairaanhoidon järjestämistä (pistosapua tarvitsevat tyyppin 2 diabeetikot).

Käytössä olevaa pitkävaikutteista insuliinia ei kannata vaihtaa, mikäli hoitotasapaino on hyvä eikä hoidon toteuttamista haittaavia hypoglykemioita esiinny.

Arvion näytön asteet on luokiteltu neliportaisella asteikolla Käypä hoito -suositusten periaatteita noudattaen (www.kaypahoito.fi). A merkitsee vahvaa, B kohtalaista ja C niukkaa tutkimusnäyttöä. D merkitsee, että tutkimusnäyttöä ei ole.

Lääkearviot päivitetään säännöllisesti. Viimeinen versio sekä arvion pohjana olevat näytönastekatsaukset löytyvät osoitteesta www.rohto.fi.

vaikeuttaneet hyvän insuliinihoidon toteutumista.

NPH-insuliinin käyttö edellyttää huolellista sekoittamista ja sekoitustekniikan opettamista. Oikean sekoittamisen jälkeenkin voivat vaikutuksen alkaminen, huippuvaikutus ja vaikutuksen kesto vaihdella pistokerrasta toiseen (2). NPH-insuliinilla 4–7 tuntia pistoksesta ilmaantuvaan huippuvaikutukseen (1,3) liittyy iltapistoksen jälkeinen varhaisen aamuyön hypoglykemia-alttius.

NPH-insuliinin vaikutuksen kesto on melko lyhyt ja annoksesta riippuva, annoksen pienentyessä myös vaikutusaika lyhenee. Metabolinen vaikutus vaimenee yleensä 12–18 tunnin kuluessa pistoksesta (4). Riittävän perusinsuliinitason saavuttamiseksi on NPH-insuliinia pistettävä kahdesti tai kolmasti vuorokaudessa, varsinkin jos ateriainsuliinina on pikainsuliini, kuten valtaosalla diabeetikoista on jo pitkään ollut. Hyvin pienten annosten, muutaman yksikön, kohdalla vaikutusaika näyttäisi olevan selvästi alle 8 tuntia.

Uudet pitkävaikutteiset insuliinianalogit on kehitetty tuottamaan riittävän pitkän ja tasaisen insuliinisäätö, jotta yhä useampi diabeetikko saavuttaisi hyvän sokeritasapainon yhdellä tai mahdollisesti kahdella pistoksella päivässä, altistumatta toistuville hypoglykemioille. Tasaiseen insuliinivaikutukseen kuuluu elämänlaadun kannalta tärkeä vaikutuksen toistettavuus ja ennakoitavuus.

GLARGIINI-INSULIINI

Pitkävaikutteinen insuliinianalogi glargiini-insuliini ollut Suomessa reseptillä saatavana vuoden 2003 kesästä asti, ja sitä ennen muutaman vuoden ajan erikoislupavalmisteena. 1.11.2003 alkaen valmiste on ollut kokonaan korvattava tyyppin 1 diabeetikoiden hoidossa, mutta vain peruskorvattava tyyppin 2 diabeetikoiden hoidossa.

Glargiini-insuliiniliuos on kirkas, joten sekoitusta ei tarvita. Sitä ei voi sekoittaa muihin insuliineihin. Liuk-

Pitkävaikutteiset insuliinianalogit tyyppin 1 ja 2 diabeetikkojen hoidossa

Diabeetikon oikein toteutettu insuliinihoito perustuu pitkävaikutteisella insuliinilla saavutettavaan riittävään perustasoon sekä aterioiden ja liikuntaan oikein suhteutettuihin ateriainsuliineihin.

Vuonna 1946 kehitetty NPH-insulii-

ni on ollut yleisin keskipitkävaikutteinen insuliini tämän vuosikymmenen alkuun asti. Sillä on korvattu puuttuvaa (tyypin 1 diabetes) tai tarpeeseen nähden liian vähäistä (tyypin 2 diabetes) perusinsuliinitasoa (1). NPH-insuliinin käyttöön liittyvät ongelmat ovat

sen happamuuteen kirjallisuudessa liitetty pistoskipu (5) ei ole käytännössä estänyt glargiinihoitoa. Imeytymisessä ei ole eroja reiden, vatsan tai olkavarren välillä (6).

Glargiini-insuliinin vaikutuksen on todettu olevan huipun ja annoksella 0,3 KY/kg alkavan 1,5 tunnin kuluttua ensimmäisestä pistoksesta ja kestävän 20 ± 4 tuntia (7). Yleensä noin viikon hoidon jälkeen vaikutuksen alku aikaistuu noin tunnin kohdalle ja sen kesto pidentyy noin 24 tuntiin valtaosalla potilaista (8). Käytännössä insuliinivaikutuksen vakaa tila saavutetaan yleensä noin 3–4 vrk:n kuluessa.

Tyyppin 1 diabetes

Monipistoshoidossa olevilla tyyppin 1 diabeetikoilla tehdyssä 4 viikon vertailtavassa tutkimuksessa todettiin yöaikaista hypoglykemiaa glargiini-insuliinihoidon aikana vähemmän kuin kerran päivässä pistettävän NPH-insuliinihoidon aikana. Vastaavaa eroa ei ol-

lut todettavissa verrattaessa sitä kahdesti päivässä pistettyyn NPH-insuliiniin (9). Vaikka tässä tutkimuksessa todettiin HbA_{1c} -tasoissa tilastollisesti merkitsevä ero glargiini-insuliinin hyväksi, niin kyse oli kuitenkin alle 0,2 %-yksikön absoluuttisesta erosta. Lisäksi 4 viikon hoitoaika on lyhyt.

Toisessa 4 viikon mittaisessa tutkimuksessa päästiin glargiini-insuliinilla NPH-insuliinia matalampaan paastokeripitoisuuteen, ja lisäksi NPH-insuliinilla oli nähtävissä insuliinivaikutuksen vaimenemista aamunkoiton myötä (10). Plasmasta paastossa mitatut glukoosipitoisuudet olivat kuitenkin vielä tutkimuksen lopussa keskimäärin tasoa noin 9 mmol/l glargiini-insuliiniryhmässä ja tasoa 11 mmol/l NPH-insuliiniryhmässä, vaikka titrausvaiheen paastoverensokerin tavoite oli ollut meidän hoitosuosituksiimme hyvin sopiva 4–7 mmol/l.

Monipistohoitaisilla tyyppin 1 diabeetikoilla tehdyssä 16 viikon mittaisessa vertailututkimuksessa 1–2 kertaa

päivässä pistettävän NPH-insuliinin ja kerran päivässä illalla pistettävän glargiini-insuliinin välillä ei ollut todettavissa eroa HbA_{1c} -tasoissa tai hypoglykemioiden määrissä. Aamun verensokeritaso oli kuitenkin parempi glargiini-insuliinihoidon aikana (5).

1–2 kertaa päivässä pistettävää NPH-insuliinihoitoa monipistoshoidon osana on verrattu glargiini-insuliinihoitoon 28 viikon mittaisessa tutkimuksessa (11). HbA_{1c} :n keskiarvo oli jo lähtötilanteessa lähes tavoitetasolla, 7,7 %. Mitään eroa ei havaittu loppuvaiheen HbA_{1c} -tasoissa hoitoryhmien välillä, mutta yöllisiä ja vaikeita (toisen ihmisen avuntarve ja mitattu verensokeri < 2 mmol/l) hypoglykemiaa esiintyi vähemmän glargiini-insuliinin aikana.

Toisessa tutkimuksessa verrattiin perusinsuliinin korvauksen kannalta optimaalisinta NPH-insuliinihoitoa eli 4 kertaa päivässä pistettävää NPH-insuliinia kerran päivässä pistettävään glargiini-insuliiniin. Potilaiden hoitotasapaino oli hyvä (HbA_{1c} n. 7 %), seuranta-aika oli 3 kuukautta (12). Tutkimuksen tärkein sanoma ei ehkä ole HbA_{1c} -tason lievä (n. 0,4 %-yksikköä) kohonema, vaan sen saavuttamisen hypoglykemioiden samanaikaisesti vähentyessä, mikä lisää hoidon turvallisuutta ja parantaa elämänlaatua.

Tutkimuksista käytäntöön

Tyyppin 1 diabeetikoille on suositeltu glargiini-insuliinin annostelua kerran päivässä (13). Käytännössä se toteutuu 80–85 %:sti, mikä sopii tutkimustietoon ja kokemukselliseen tietoon (14,15). Tyyppin 1 diabeetikoista noin 10–15 %:lla vaikutusaika jää alle 24 tunnin (14). Tällöin insuliiniannos täytyy joko jakaa kahtia tai ajoittaa ainoa päivittäinen pistos siten, että ateriainsuliinin vaikutusta on vielä jäljellä puuttuvan insuliinivaikutuksen kattamiseen. Osalla potilaista lieväkin huippuvaikutus aiheuttaa hypoglykemia-alttiutta ja heillä annos jaetaan.

Tätä kokemuksellista tietoa tukee noin vuoden (12–15 kk) mittainen seurantatutkimus, jossa 82 tyyppin 1 diabeetikkoa siirtyi illan NPH-insuliinista joko yhteen tai kahteen glargiini-pistokseen. Näistä diabeetikoista 20 (24 %) päätyi yhdestä illan pistoksesta sekä aamulla että illalla annettavaan pistokseen (15).

Iso-Britannian käypä hoitoa vastaavassa suosituksessa todetaan lyhyesti, että glargiini on yksi hoitovaihtoehto

Taulukko 1. Tyyppin 1 diabeetikkojen NPH-insuliinihoidon aikaiset ongelmatilanteet ja potilasryhmät, joissa glargiini-insuliinihoito todennäköisesti tuottaa NPH-insuliinihoitoa paremman tuloksen.

1. Diabeetikot, joilla esiintyy yöaikaan hypoglykemiaa NPH-insuliinin huippuvaikutuksen seurauksena ja/tai on aamuisin korkeita verensokereita, joita ei saada hallintaan illalla pistettävän NPH-insuliinin annoksen nostoon liittyvien yöaikaisten hypoglykemioiden vuoksi.
2. Verensokereissa NPH-insuliinin imeytymisen ja vaikutuksen voimakkuuden vaihteluun (vaihteleva huippu- ja häntävaikutus) liittyvää suurta vaihtelua.
3. Hoidon monimutkaisuus, kuten NPH-insuliinin annostelu neljästi päivässä, jolloin pienillä annoksilla yritetään vähentää NPH-insuliinin huippuvaikutusta, mutta samalla sen vaikutusaika lyhenee.
4. Suuren insuliiniherkkyyden vaatimat pienet insuliiniannokset, jolloin NPH-insuliinin vaikutusaika jää lyhyeksi ja vaikutuksen huippu tulee varhain vastaan.
5. Korkeisiin insuliinivasta-ainetasoihin liittyvä hoidon hankaluus.
6. NPH-pistoksien tahaton tai tarkoituksellinen pistämättä jättäminen, jolloin diabeetikko altistuu hyperglykemialle ja ketoosille tai ketoasidoosille melko nopeasti lyhyen vaikutusajan vuoksi.
7. Ruoka-aikojen suuri päivittäinen vaihtelu esim. työhön liittyen.

Taulukko 2. Tyyppin 1 diabeetikkojen siirtyminen NPH-insuliinista glargiini-insuliiniin.

1. Siirtymävaihetta edeltää huono HbA_{1c} (potilas on kuitenkin pistänyt kaikki pistokset) => glargiini-insuliinin aloitusannos = vuorokauden NPH-annos
2. Siirtymävaihetta edeltää hyvä HbA_{1c} => glargiini-insuliinin aloitusannos = vuorokauden NPH-annos – 20 %
3. Siirtymävaiheen NPH-insuliinin annos yli 50 % vuorokauden kokonaisinsuliiniannoksesta (esim. 3-pistoshoidossa) => glargiini-insuliinin aloitusannos = korkeintaan 50 % vuorokauden kokonaisinsuliiniannoksesta

HUOM. Ateriainsuliinin merkitys ja annokset vastaavasti yleensä kasvavat => Hiilihydraattilaskennan hallinta on hyvän hoidon onnistumisen perusedellytys!

tyypin 1 diabeteksen hoidossa (16).

Glargiini-insuliini yhdessä ateria-insuliinien kanssa on insuliinipumppuhoidon vaihtoehto, jos diabeetikko ei halua pumppua tai hänen ihonsa ei kestä edes nykyisiä vähän allergisoivia katettrin kiinnitysteippejä. Aamuyö voi kuitenkin tuottaa ongelmia joillekin glargiini-insuliinilla hoidettaville diabeetikoille, sillä insuliinin tarpeen on osoitettu terveillä lisääntyvän aamuyöllä 20–30 % verrattuna alkuyöhön, vastaten ns. aamunkoittoilmiötä diabeetikoilla (17).

Yöaikaisten hypoglykemioiden määrä on pienin, jos glargiini-insuliini pistetään aamuisin (18). Vaikutuksen jäädessä alle 24 tunnin, iltapistos yhdistettynä myöhäisellä päivällisellä tai iltapalalla otettavaan ateriainsuliiniin turvaa paremmin riittävän vaikutusajan.

Glargiini-insuliinin annostus säädetään tyypin 1 diabeetikoilla ensisijaisesti paastosokerin perusteella ja iltapäivän ja illan aikana kiinnitetään huomiota ateriaa edeltäviin plasman glukoosiarvoihin. Aamupalalla pistettävää ateriainsuliinia tarvitaan enemmän kuin muuhun aikaan päivästä (suhteessa hiilihydraatteihin), erityisesti jos glargiini-insuliini pistetään aamuisin.

Glargiini-insuliinista todennäköisesti hyötyvät tyypin 1 diabeetikot on kuvattu taulukossa 1. Taulukossa 2 esitetään siirtyminen NPH-insuliinista glargiini-insuliiniin.

Tyypin 2 diabetes

Vuoden mittaisessa suomalaisessa tutkimuksessa tablettihoidon lisäksi iltaihin annettu glargiini-insuliini aiheutti vähemmän yöllisiä hypoglykemioita kuin illalla annettu NPH-insuliini. HbA_{1c}-tason lasku oli lähes yhtä suuri kummassakin ryhmässä. Glargiini-insuliinihoidon aikana todettiin myös matalammat päivällisen jälkeiset verensokeriarvot (19).

Glargiini-insuliinia on verrattu NPH-insuliiniin myös monipistoshoidoissa tyypin 2 diabetespotilailla, joilla oli joko yksi tai useampi NPH-pistos käytössä ja tämän lisäksi mahdollisesti vielä ateriainsuliini (60 % potilaista). Seuranta-aika oli 28 viikkoa eikä ateriainsuliineihin tehty muutoksia, mutta tutkimuspotilaat satunnaistettiin perusinsuliinin osalta joko kerran päivässä pistettävään glargiini-insuliinihoitoon tai vanhaan hoitoon. Tutkimuksessa todettiin glargiini-insuliinihoidon aikana vähemmän hypoglykemioi-

ta kuin NPH-insuliinin aikana. Potilaiden paino nousi selvästi NPH-insuliinihoidon aikana. HbA_{1c}-tasoissa ei todettu eroja (20).

Molemmissa edellä mainituissa tutkimuksissa oli hypoglykemia määriteltä joko hypoglykemiaoireiden tai veren glukoosiarvon mittaustuloksen perusteella (alle 2,8 mmol/l). Saavutettu HbA_{1c}-taso, noin 8 %, jäi vielä selvästi nykyisestä 7 %:n tavoitteesta (21).

Vuonna 2003 julkaistiin 756 potilaalla tehty tutkimus, jossa iltaihin annettu glargiini-insuliini tai NPH-insuliini yhdistettiin tablettihoitoon (22). Noin kolme neljäsosaa potilaista käytti sulfonyyliureaa ja metformiinia. Tavoitteena oli alle 7 %:n HbA_{1c}-taso yöaikaista hypoglykemioita välttämällä. Seuranta-aika oli 24 viikkoa. Molemmilla iltainsuliinihoidoilla päästiin hieman alle 7 %:n HbA_{1c}-tasoon, vaikka plasmasta mitatut keskimääräiset glukoosipitoisuudet jäivätkin molemmilla hoitoilla aamuisin tasolle 6,5 mmol/l. Yöllisiä hypoglykemioita oli glargiini-insuliinihoidon aikana NPH-insuliinihoitoa vähemmän. Yöllisen hypoglykemian rajana pidettiin plasmasta mitattua glukoosipitoisuutta alle 4,0 mmol/l. Vakavien hypoglykemioiden määrässä ei todettu eroa hoitojen välillä.

24 viikon tutkimuksessa oraalista sokerilääkitystä saaville, huonossa hoitotasapainossa oleville diabeetikoille

aloitettiin ensin glimepiridihoito (3 mg päivässä) vanhan tablettilääkityksen tilalle ja 4 viikkoa tämän jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan vielä joko aamulla tai illalla pistettävää glargiini-insuliinia tai iltaihin pistettävää NPH-insuliinia (23). Keskimääräinen HbA_{1c}:n taso oli parhaimmassakin ryhmässä vain hieman alle 8 %:n, paastoverensokerien laskiessa keskimäärin yhtä paljon kaikissa ryhmissä. Aamulla pistetyllä glargiini-insuliinilla saavutettiin paras HbA_{1c}:n taso, mutta iltainsuliinia saaneet ryhmät eivät eronneet toisistaan. Kokonaisuudessaan hypoglykemioiden esiintyvyys oli samaa luokkaa kaikissa hoitoryhmissä, mutta yöhypoglykemioita esiintyi vähiten aamulla pistetyn glargiini-insuliinin aikana; myös iltaihin pistetyn glargiini-insuliinin yhteydessä todettiin vähemmän yöhypoglykemioita kuin NPH-insuliinia käytettäessä. Vakavien hypoglykemioiden määrä laskettuna sataa potilasvuotta kohti oli tässä tutkimuksessa sekä aamulla (5,5) että illalla (3,8) pistetyllä glargiini-insuliinilla alle puolet vastaavasta määrästä NPH-insuliinihoidon (12,2) aikana.

Tutkimuksista käytäntöön

Vaikka Suomessa on totuttu NPH-insuliinia käytettäessä iltainsuliinihoitoon tyypin 2 diabeetikoiden kombinaatiohoidossa, niin glargiini-insuliinin voi

Taulukko 3. Tilanteet, joissa tyypin 2 diabeetikoille on hyötyä glargiini-insuliinihoidosta.

1. Kombinaatiohoidon aikana (= tablettilääkkeiden ja illalla pistettävän NPH-insuliinin yhdistelmä) korkea paastosokeri, jota ei yöllisten hypoglykemioiden vuoksi voi hoitaa NPH-insuliinin annosta nostamalla.
2. Kombinaatiohoidon aikana (maksimaalinen tablettilääkitys + iltana NPH) paastosokeri hyvä (alle 6 mmol/l), mutta korkeat iltarvot viittaavat toisen pistoksen tarpeeseen.
3. Monipistoshoidossa olevien tyypin 2 diabeetikoiden pitkävaikutteisten pistosten korvaaminen yhdellä glargiini-insuliinipistoksella, ainakin jos esiintyy NPH-insuliinin vaikutusprofiiliin liittyviä hypoglykemioita.
4. Kotisairaanhoidossa hoidon yksinkertaistamiseksi pitkävaikutteisen insuliinin osalta pistosapua tarvitsevien tyypin 2 diabeetikojen kohdalla, jos tarvitaan toinen NPH-pistos oraalisten tablettilääkkeiden tai ateriainsuliinien rinnalle.

Taulukko 4. Tyypin 2 diabeetikojen siirtyminen NPH-insuliinista glargiini-insuliiniin.

1. NPH-insuliinia on pistetty vain kerran päivässä => glargiini-insuliinin aloitusannos = pistetyn NPH-insuliinin annos
2. NPH-insuliinia on pistetty useammin kuin kerran päivässä => glargiini-insuliinin aloitusannos = vuorokauden NPH-insuliiniannos - (20–30 %)

pistää potilaan omien tottumusten mukaan joko illalla tai aamulla (23).

Tyyppin 2 diabeetikoiden kohdalla tähdätään glargiini-insuliinia käytettäessä plasman glukoositasoon alle 5,6 mmol/l aamulla. Insuliiniannoksen nostoa suositellaan, mikäli paastosokeri on kolmasti peräkkäin yli 5,5 mmol/l (24). Toteutuakseen tämä vaatii ajattelun muutosta monen potilaan kohdalla.

Glargiini-insuliinista todennäköisesti hyötyvät tyyppin 2 diabeetikot on kuvattu taulukossa 3. Taulukossa 4 esitetään siirtyminen NPH-insuliinista glargiini-insuliiniin.

DETEMIRINSULIINI

Detemirinsuliini on ollut reseptillä saatavilla elokuun alusta 2004 lähtien. 1.12.2004 alkaen on detemirinsuliinille myönnetty peruskorvattavuus sekä tyyppin 1 että 2 diabeteksen hoidossa.

Detemirinsuliinin vaikutusaika riippuu annoksesta; annoksella 0,2 KY/kg keskimääräinen vaikutusaika on noin 12 tuntia ja annoksella 0,4 KY/kg noin 20 tuntia (25), jolloin annostelu tapahtuu kahdesti päivässä, helpoimmin aamulla ja illalla.

Detemirinsuliiniliuos on kirkas, jolloin potilas välttyy sekoittamiselta ja NPH-insuliiniin liitettyä riittämättömän sekoituksen aikaansaamalta vaihtelulta (26).

Detemirinsuliini ja muut pitkävaikutteiset insuliinit tyyppin 1 diabeteksen hoidossa

NPH-insuliiniin verrattuna detemirinsuliinin huippuvaikutus ja voimakkuuden vaihtelu ovat vähäisempiä (27,28,29,30).

Kolmen pitkävaikutteisen insuliinin (NPH-, glargiini- ja detemirinsuliinit) tutkimuksessa 51 tyyppin 1 diabeetikkoa satunnaistettiin saamaan neljänä yksittäisenä päivänä jotain mainituista insuliineista. Vaikutusta seurattiin 24 tuntia pistoksesta. Insuliinivaikutuksen vaihtelu oli detemirinsuliinilla NPH- ja glargiini-insuliinia vähäisempää (3). Kliiniseltä kannalta tähän tutkimukseen olisi kaivattu insuliinin vaikutuskäyrien tekemistä vakaan insuliinivaikutuksen tilassa.

Yhtään pidempiaikaista vertailututkimusta detemir- ja glargiini-insuliinihoidosta tyyppin 1 diabeetikoilla ei ole vielä julkaistu.

Kahdesti päivässä pistettävää detemirinsuliinia on verrattu NPH-insuliiniin monipistoshoidoilla tyyppin 1 diabeetikoilla, jotka käyttivät ateriainsuliinina aspartinsuliinia ja joilla HbA_{1c}:n lähtötaso oli hieman alle 8 % (28). Tutkimuksen kesto oli 16 viikkoa ja detemirinsuliiniryhmä jakautui tutkimuksessa tasan 12 tunnin välein pistoksensa ottaviin ja vapaammin aamulla ja illalla pistäviin. Detemirinsuliiniryhmät yhdistämällä oli todettavissa tilastollisesti parempi HbA_{1c}:n taso detemirinsuliinin eduksi, mutta absoluuttisesti ero NPH-insuliiniin oli keskimääräisesti vain 0,18 %-yksikköä.

Erikseen kolmea ryhmää tarkasteltaessa ei todettu tilastollista eroa HbA_{1c}:ssa, mutta hypoglykemiaa ilmaantui myös näin tarkasteltuna vähemmän molemmissa detemirinsuliiniryhmissä kuin NPH-insuliinihoidon aikana. Ero hypoglykemioiden määrissä korostui, mikäli verrattiin nukkumaan mentäessä pistettävää detemirinsuliinia NPH-insuliiniin, jolloin pistotajankohta vastaa normaalihoitokäytäntöä pitkävaikutteisen iltpistoksen osalta Suomessa. Viimemainitussa vertailussa oli todettavissa yöllisten hypoglykemioiden riskin kohdalla 53 %:n vähenemä detemirinsuliinin hyväksi.

Detemirinsuliinia on verrattu NPH-insuliiniin myös kahdessa 6 kuukauden mittaisessa tutkimuksessa (29,30). HbA_{1c}:ssä ei ollut todettavissa eroja eri insuliiniryhmien välillä kummassakaan tutkimuksessa. Molemmissa tutkimuksissa todettiin selvästi vähäisempi yöllisten hypoglykemioiden riski detemirinsuliinihoidon aikana, vaikka aamusokeri oli kotikokeissa keskimäärin matalampi kuin NPH-hoidolla. Kotikokeiden perusteella laskettu aamusokerin vaihtelu oli odotetusti vähäisempi detemirinsuliinihoidon aikana, ja tämä sopii hypoglykemiariskin pienemiseen.

Pidemmissä tutkimuksissa (28,29,30) on tyyppin 1 diabeetikoiden paino noussut detemirinsuliinihoidon aikana NPH-insuliinihoitoa vähemmän. Painonnousu liittyy usein insuliinihoidon tehostamiseen ja painonnousuun sinällään on liitetty metabolisen oireyhtymän kehittymisen riski myös tyyppin 1 diabeetikkojen kohdalla (31,32).

Tutkimuksista käytäntöön

Tutkimusten perusteella detemirinsuliini on pidemmän ja tasaisemman vaikutuksensa perusteella NPH-insu-

liinihoidon vaihtoehto tyyppin 1 diabeetikoilla, varsinkin mikäli NPH-insuliinihoidon aikana esiintyy (yö)hypoglykemiaa (36,37,38,39).

Detemirinsuliini on vaikutusaikaansa ja tasaiseen insuliinivaikutukseensa liittyen hoitovaihtoehto potilaille, jotka elävät joko työstä tai muusta johtuen hyvin vaihtelevaa elämää fyysisen aktiiviteetin vaihdellessa päivästä toiseen. Tähän liittyvää lyhyellä aikavälillä tapahtuvaa perusinsuliinitarpeen muutosta on aiemmin ollut vaikeata käytännössä hoitaa muulla kuin insuliinipumpulla.

Detemirinsuliinin asema nykyisessä ja tulevassa insuliinihoidossa selkiytyä jatkossa toivottavasti toteutettavien pidempiaikaisten eri insuliinilajien ja hoitomuotojen välisten vertailututkimusten myötä. Eniten kaivataan detemirinsuliinin ja glargiini-insuliinin välistä pitkäaikaista vertailututkimusta tehtäväksi monipistoshoidoilla tyyppin 1 diabeetikoilla ja myös yhdistelmähoitoilla tyyppin 2 diabeetikoilla.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Heinemann L, Richter B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1993;16(Suppl 3):90-101.
- 2 Heise T, Nosek L, Rönn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
- 3 Starke AR, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med* 1989;6:239-44.
- 4 Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and plasebo. *Diabetes Care* 2000;23:644-9.
- 5 Raskin P, Klaff L, Bergenstahl R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analogue insulin glargine (HOE901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666-71.
- 6 Owens DR, Coates PA, Luzzo SD. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men. *Diabetes Care* 2000;23:813-9.
- 7 Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
- 8 Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Torlone E, Brunetti P, Bolli GB. Pharmacodynamics of subcutaneous injection of insulin glargine after first as compared to seventh day of its once daily administration in patients with type 1 DM. *Diabetologia* 2002;45 (Suppl.2): A802.
- 9 Pieber T, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-62.

- 10 Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23:1137-42.
- 11 Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
- 12 Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG ym. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: A 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003;26:1490-6.
- 13 Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: A systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clinical Therapeutics* 25:1541-77.
- 14 Rosak C. Insulinanaloga: Struktur, eigenschaften und therapeutische indikationen. *Der Internist* 2001;42:1692-9.
- 15 Albright ES, Desmond R, Bell D. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care* 2004;27:632-3.
- 16 NICE Technology Appraisal Guidance No.53, 2002.
- 17 Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S ym. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 1984;33:1150-3.
- 18 Hamann A, Matthaer S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1738-44.
- 19 Yki-Järvinen J, Dressler A, Ziemer M, for the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- 20 Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CMJ, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. 28-week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
- 21 UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 3). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 22 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. On behalf of the insulin glargine 4002 study investigators: the Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care* 2003;24:3080-6.
- 23 Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU. On behalf of the insulin glargine 4001 study investigators: Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime Neutral Protamine Hagedorn insulin, or bedtime glargine in patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952-9.
- 24 Yki-Järvinen H. Insulin therapy in type 2 diabetes: a role of the long-acting insulin glargine analogue. *Eur J Clin Invest* 2004;34:410-6.
- 25 Pieber TR, Plank J, Goerzer E ym. Duration of action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51 (Suppl 2): A53.
- 26 Jehle PM, Michelet C, Jehle DR, Breitig D, Boehme BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604-7.
- 27 Heinemann L, Sinha K, Weyer C, Loftager M, Hirschberg S, Heise T. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med* 1999;16:332-39.
- 28 Home P, Bartley P, Russell-Jones D ym. on behalf of the study to evaluate the administration of detemir insulin efficacy, safety and suitability (steadiness) study group: Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1081-7.
- 29 Vague P, Selam JL, Skeie S ym. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590-6.
- 30 Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Braeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or Neutral Protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clinical Therapeutics* 2004;26:724-36.
- 31 Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995;18:1415-27.
- 32 Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complication Trial*. *JAMA* 1998;280:140-6.

Kirjoittaja

MARKKU SARAHEIMO
erikoislääkäri, tutkija
Biomedicum Helsinki, Folkhälsanin
tutkimuskeskus

Lääkemaailmassa tapahtuu

Toimittanut: Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Valdekoksibiin varoitus tromboembolisista haitoista

Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen (Food and Drug Administration, FDA) on liittänyt tulehduskipulääke valdekoksibin (Bextra, Pfizer) tuoteselosteeseen erityisvaroituksen tromboembolisista sydän- ja verisuonihaitoista (kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi). Valdekoksibia oraalisesti käyttäneillä sydämen ohitusleikkauspotilailla havaittiin näitä haittoja noin 1 %:lla ja injektioina annettua parekoksibia (Dynastat, Pfizer) käyttäneillä ohitusleikkauspotilailla noin 2 %:lla. Jatkossa valde- ja parekoksibi ovat näille potilaille vasta-aiheisia. Asiaa on käsitelty aikaisemmin tällä palstalla (SLL 2004;59:4259), kun lääkeyrityksen väitettiin piilotelleen FDA:lta samoja tutkimustuloksia. FDA on nyt voimistanut varoitusta valdekoksibiin liittyneistä hengenvaarallisista ihoreaktioista (kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi) perustuen mm. 87 ilmoitettuun potilastapaukseen. Potilaista 36 joutui sairaalahoitoon ja neljä menehtyi. Asiaa on käsitelty aikaisemmin tällä palstalla (SLL 2002;57:4483 ja 4682, SLL 2004;59:55).

FDA Talk Paper (T04-56).

Selekoksibillakin vakavia sydän- ja verisuonihaittoja

Kun rofekoksibi (Vioxx, MSD) vedettiin äskettäin pois käytöstä pitkäaikaistutkimuksessa todettujen sydän- ja verisuonihaittojen vuoksi (SLL 2004;59:3847), pelättiin saman ongelman liittyvän kaikkiin COX-2:n estäjämekanismilla vaikuttaviin tulehduskipulääkkeisiin. Selekoksiibista (Celebra, Pfizer) ei ollut käytettävissä kontrolloituja pitkäaikaistutkimuksia.

Lääkemaailmassa tapahtuu ■ Toimittanut: Juhana E. Idänpään-Heikkilä

muksia, joten näyttöä ei ollut puolesta eikä vastaan. Nyt Pfizer on analysoinut noin 33 kuukautta kestäneen syövän preventiotutkimuksen, jossa sydän- ja verisuonihaittoja (aivohalvaus, sydäninfarkti tai kuolema) oli lumelääkkeeseen verrattuna 2,5 kertaa enemmän niillä, jotka käyttivät selekoksibia 400 mg:aa vrk:ssa, ja annostuksella 800 mg/vrk riski oli 3,4-kertainen. Pfizer pohdiskelee edelleen toista tutkimustaan, jonka tulokset eivät osoittaneet samaa haittavaikutusten riskiä. Lehdistölausunnon mukaan Yhdysvaltojen FDA harkitsee joko selekoksibin vetoa pois käytöstä tai sen tiukasti rajoitettua käyttöä. Asia ratkennee viimeistään FDA:n asiantuntijakokouksessa helmikuussa 2005.

FDA Talk Paper T04-61, December 23, 2004, New York Times, December 19, 2004. www.pfizer.com

Kohtalonkellot kumahtelevat koksibeille

Viime kuukausien tutkimuslöydökset koksibien vakavista sydän- ja verisuonihaitoista ovat saaneet kohtalon kellot soimaan koko koksibiryhmän lääkkeille. Tanska poisti ne sairausvakuutuksen piiristä ja Norja harkitsee samaa, kuten tällä palstalla on kerrottu (SLL 2004;59:4500 ja 4614). Saksassa viranomaisen kehottaa lääkäreitä välttämään koksibien määräämistä. Useat maat, kuten Ruotsi ja Australia, kehottavat lääkäreitä entistä tarkempaan harkintaan ja Britannian lääkeviranomaisen (MHRA) kehottaa siirtämään kaikki sydän- ja verisuonitautipotilaat pois koksibien käytöstä. Yhdysvalloissa FDA neuvoo siirtymään muihin tulehduskipulääkkeisiin tai rajoittamaan koksibien käytön vain tarkoin rajatuille potilasryhmille, ja koksibien mainonta yleisölle on lopetettu. Sekä FDA että Euroopan lääkelaitos (EMA) ovat käynnistäneet uudehkon pika-arvioinnit koksibien haittoista ja kohtalosta.

www.mhra.gsi.gov.uk, www.bfarm.de/de/Presse, FDA Talk Paper, December 23, 2004.

Vastasyntyneiden nevirapiinihoidossa takaisku

Kaksi annosta nevirapiinia äidille synnytyksen yhteydessä ja yksi annos vastasyntyneelle vähensi Ugandassa HIV:n tarttumista äidistä lapseen lähes kolmannekseen, kuten tällä palstalla on aikaisemmin kerrottu (SLL 2000;55:3455 ja 2002;57:2049). Lupaavasta hoidosta kertyneet kokemukset viittaavat nyt siihen, että "Rolls-Royce"-hoidoksi mainittu nevirapiini aiheuttaa äidille resistenssin moniin muihin HIV-lääkkeisiin. Lisäksi Ugandassa aikoinaan tehdyt tutkimukset paljastivat vakavia haittavaikutuksia, joita ei kuitenkaan otettu mukaan Yhdysvaltojen kansanterveyslaitoksen (National Institutes of Health, NIH) korjailemaan tutkimuksen loppuraporttiin. Tutkimus sai siten hyvin myönteisen lopputuloksen ja harhautti mm. valkoisen talon, joka kiirehti heti rahoittamaan hoitoja Afrikan maissa. Viranomaisten parissa on nyt syntynyt kiista siitä, kuka teki ja mitä ja mikä on lopullinen totuus.

FierceBiotech, December 15, 2004 ja FDLI SmartBrief, December 17, 2004.

Syöpäpotilas lääkeyritysetujärjestön johtoon

Yhdysvaltojen lääketeollisuuden etujärjestö (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA) on valinnut toimitusjohtajakseen kongressin jäsenen Billy Tauzinin. Tauzin sairastui äskettäin suolistosyöpään, josta hän kertoo pelastuneensa leikkauksen, uuden täsmälääkkeen bevasitsumabin (Avastin, Genentech/Roche) ja sädehoidon avulla. Avastin-hoito maksaa noin 3 800 euroa kuukaudessa ja hoito kestää 10–11 kuukautta. Lääketeollisuus on menettänyt nopeasti kasvojan Yhdysvaltojen kuluttajien silmissä mm. viimeaikaisten tutkimussalailujen ja muiden epäselvyyksien vuoksi, joita mm. kongressi selvittelee. Billy Tauzin lupaa palauttaa "potilaiden edustajana" näiden parasta ajavan lääketeollisuuden maineen entiselleen.

www.phrma.org/mediaroom ja New York Times, December 16, 2004.

Makulan degeneraatioon uusi lääke

Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen on hyväksynyt pegaptanibin (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer) makulan nesteeseen vanhuudenrappeumaan. Aine estää verisuonen kasvutekijää ja hidastaa epänormaalien, vuotavien ja tarkkaa näköä tuhoavien verisuonten muodostumista. Pegaptanibi-injektion haittoja silmässä ovat mm. infektiot, retinavauriot, kaihi, verenvuoto ja näköhäiriöt. Aikaisemmin on makulan rappeumaan hyväksyty laskimoon annosteltava verteporfiini (Visudyne), jota on käsitelty aikaisemmin tällä palstalla (SLL 2000;55:1866).

FDA News, P04-110, December 20, 2004.

Sibutramiini ja amnesia

Laihdutuslääke sibutramiinin (Reductil, Abbott), joka estää keskushermostossa sekä serotoniinin että noradrenaliinin takaisinottoa, epäillään aiheuttavan amnesiaa. Uudesta Seelannista ja Australiasta on ilmoitettu kaksi tapausta, joissa sibutramiinin käyttöön liittyy lääkeyrityksen loputtua korjautunut amnesia. WHO:n haittavaikutuskeskukseen Uppsalassa on ilmoitettu kaikkiaan 33 sibutramiiniin liittyntä amnesiatapausta, joista 25 tapauksessa sibutramiini oli ainoa käytetty lääke. Amnesia on ilmennyt heti hoidon alussa tai vasta kuukauden kestäneen hoidon jälkeen. Sibutramiini lisää synapsien serotoniinipitoisuuksia, minkä oletetaan liittyvän muistikatkoksiin.

BMJ 2004;329:1316.