

METADONI-
NALOKSONIYHDISTELMÄVALMISTE
OPIOIDIKORVAUSHOIDOSSA
ja kliinisen tutkimuksen valmisteluprosessi

Veli-Matti Surakka
Pro gradu -tutkielma
Proviisorin koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Farmasian laitos
Huhtikuu 2011

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Farmasian laitos

Proviisorin koulutusohjelma

Farmakologia

SURAKKA VELI-MATTI: Metadoni-naloksoniyhdistelmävalmiste opioidikorvaushoidossa ja kliinisen tutkimuksen valmisteluprosessi

Opinnäytetutkielma, 103 s., 10 liitettä (17 sivua)

Opinnäytetutkielman ohjaajat: LKT, dosentti Ulrich Tacke, proviisori Hanna Uosukainen ja FaT Toivo Naaranlahti (Kuopion yliopistollinen sairaala)

Huhtikuu 2011

Avainsanat: opioidi, metadoni, naloksoni, yhdistelmävalmiste, kliininen tutkimus, korvaushoito

Metadoni on voimakas ja pitkävaikutteinen, pääasiassa myy-opioidireseptorien kautta vaikuttava opioidi. Kliinisesti sitä käytetään vaikeiden kiputilojen hoidossa sekä opioidikorvaushoidossa. Metadonia käytetään myös laittomasti päihteenä, sillä se aiheuttaa käyttäjilleen euforiaa. Toistuva käyttö voi johtaa riippuvuuden kehittymiseen. Käytön loppuessa voi ilmaantua voimakkaita sekä pitkäkestoisia vieroitusoireita. Vieroittautumisen epäonnistuuessa riippuvuutta hoidetaan opioidikorvaushoidolla. Korvaushoidossa olevat saavat päivittäisen vieroitusoireiden ilmaantumista estävän opioidiannoksensa viranomaisten hyväksymistä terveydenhuollon toimipisteistä tai avoapteekeista. Hoidon tarkoituksena on muun muassa vähentää laitonta päihdekäyttöä sekä siihen liittyviä haittoja.

Suomessa metadonikuolleisuus on lisääntynyt vuosituhannen alun muutamasta tapauksesta jopa 19 tapaukseen vuonna 2009. Korvaushoidossa olevat potilaat saattavat myydä saamiaan metadoni- tai buprenorfiiniannoksia tai käyttää niitä suonensisäisesti. Buprenorfiinin suonensisäisen käytön estämiseksi on kehitetty buprenorfiini-naloksoniyhdistelmävalmiste. Suonensisäisessä käytössä naloksoni estää buprenorfiinin vaikutuksen ja aiheuttaa vieroitusoireita. Opioidikorvaushoidossa metadonia käytetään maailmanlaajuisesti buprenorfiinia enemmän, mutta metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteella on tehty vain pieniä kliinisiä kokeita.

Tämän työn kirjallisuusosiossa esitellään metadonin ja naloksonin farmakologisten ominaisuuksien lisäksi naloksonia sisältävät yhdistelmävalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa. Lisäksi esitetään katsaus metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteella tehdyistä tutkimuksista, minkä pohjalta valmisteen mahdollista kliinistä toimivuutta pohditaan.

Erikoistyöosuudessa kuvataan kliinisen lääketutkimuksen tekoon liittyvä lupahakuprosessi ja tutkimussuunnitelma pyrkiessämme suorittamaan tutkimuksen uudella metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteella. Tutkimuksen tarkoituksena on osoittaa valmisteen olevan hyvin siedetty, ja se koostuu avoimesta pilottitutkimuksesta sekä 4 viikkoa kestävästä satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta metadonikorvaushoidossa olevilla potilailla (tavoite n=6). Paikallinen tutkimuseettinen toimikunta antoi puoltavan lausunnon, mutta Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Fimea) kiinnitti huomiota pieneen otoskokoon ja tutkittaville mahdollisesti aiheutuvaan metadoniyliannostusriskiin. Tutkimussuunnitelmaan jouduttiin tekemään useita muutoksia ennen kuin lupa myönnettiin. Tutkimuseettisen toimikunnan hyväksytyä muutokset voidaan tutkimus viimein aloittaa. Mikäli valmiste osoittautuu hyvin siedetyksi, voidaan jatkossa laajempien tutkimusten avulla tutkia valmisteen vaikutuksia metadonin väärinkäyttöön ja metadonikuolleisuuteen.

UNIVERSITY OF EASTERN-FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Pharmacy

Master of Science in Pharmacy program

Pharmacology

SURAKKA VELI-MATTI: Methadone-naloxone combination in opioid substitution treatment and the clinical trial application process

Master's thesis, 103 p., 10 appendices (17 p.)

Supervisors: docent Ulrich Tacke MD, PhD, Hanna Uosukainen M.Sc. (Pharm.) and Toivo Naaranlahti PhD (Kuopio University Hospital)

April 2011

Keywords: opioid, methadone, naloxone, combination, clinical trial, substitution treatment

Methadone is a potent, long-acting opioid which acts mainly on mu-opioid receptors. Clinically it is used in the treatment of severe pain and in opioid substitution therapy (OST). Methadone is also used as an illegal drug since it can cause euphoria. Repeated use of the drug may cause addiction and strong and long-lasting withdrawal symptoms. Opioid addiction is treated with opioid substitution therapy. This applies to cases in which withdrawal has been unsuccessful. In OST, addicts receive their daily opioid doses from authorized healthcare facilities or pharmacies. OST prevents withdrawal symptoms from emerging which in turn decreases illegal opioid use and risks related to it.

Methadone related mortality has increased in Finland from a few cases in the beginning of the 2000's to 19 cases in the year 2009. Patients receiving OST may sell their medication (methadone or buprenorphine) or use it intravenously. To prevent intravenous use, buprenorphine has been combined with naloxone. When injected, naloxone prevents the effects of buprenorphine and may cause withdrawal symptoms. Methadone is globally more commonly used in OST than buprenorphine-naloxone, but a combination of methadone and naloxone has only been tried in very small clinical trials.

The literature review of this thesis presents the pharmacological characteristics of methadone and naloxone. Also, the formulations of opioid-naloxone combinations with approved marketing authorization are described. Previous literature of different methadone-naloxone combination products is reviewed and clinical implications for such combinations are discussed.

The experimental part of this thesis presents the study protocol for a clinical trial with a novel methadone-naloxone combination product and our procedure for applying the permission to conduct this study. The aim of the small clinical trial, including an open pilot-study as well as a 4 week randomized, double-blinded trial with methadone receiving OST-patients (estimated n=6) was to demonstrate that this novel product is well tolerated. While the local research-ethics committee gave its approval, the Finnish Medicine Agency (Fimea) authorities expressed concern about the small sample size of the study and the possible risk of methadone overdose. In order to get the permission for the clinical trial, we had to revise the study protocol several times before it was finally approved. After new approval of the revised protocol by the local research-ethics committee we may finally conduct the trial. If the formulation turns out to be well tolerated, it allows us to do larger clinical trials to investigate the impact of this novel product on methadone-related misuse and mortality.

ESIPUHE

Tämä opinnäytetyö on tehty Itä-Suomen yliopiston farmasian laitokselle (farmakologia). Erikoistytön osuuteen mahtui vuosien 2009 – 2011 varrella monia yllättäviä käännteitä, mutta vaikeudet on tehty voitettaviksi. Suuret kiitokset ohjaajilleni asiantuntevasta ja kannustavasta ohjauksesta. Tahdon erityisesti kiittää ohjaajaani Ulrich Tackea mielenkiintoisesta aiheesta ja – ennen kaikkea – jaksamisesta toimia projektin parissa. Hanna Uosukaisen osuus kliinisen lääketutkimuksen lupahakuprosessissa oli myös erittäin merkittävä. Toivo Naaranlahdelle kiitos lankojen pitämisestä käsissä Kuopion yliopistollisen sairaalan apteekissa.

Tämän opinnäytetyön erikoistytöosuuden taustalla työskenteli suuri joukko ihmisiä edistämässä omalta osaltaan projektin etenemistä – kiitos heille siitä! Etenkin yliopistopettaja Marko Lehtonen ja farmaseuttisen kemian proviisoriopiskelija Salla Kalsi Itä-Suomen yliopistosta ansaitsevat tulla mainituiksi, kuten myös erikoislääkäri Hannu Pentikäinen, proviisori Kirsi Kontra ja proviisori Minna Helin-Tanninen Kuopion yliopistollisesta sairaalasta.

Kiitokset myös sukulaisilleni, kavereilleni ja kaikenkarvaisille ystäväilleni henkisestä tuesta! Lauralle erityiskiitos stilisoinnissa avustamisesta.

Kuopiossa huhtikuussa 2011

Veli-Matti Surakka

SISÄLTÖ

TIIVISTELMÄ

ESIPUHE

SISÄLTÖ

I KIRJALLISUUSOSA

I KIRJALLISUUSOSA	7
1 JOHDANTO	7
2 OPIOIDIT	9
2.1 Opioidireseptorit.....	9
2.2 Endogeeniset ja eksogeeniset opioidit	11
2.3 Vaikutusmekanismi	12
2.4 Opioidiriippuvuus ja opioidikorvaushoito	13
3 METADONI	15
3.1 Farmakodynamiikka	15
3.2 Farmakokinetiikka	17
3.2.1 Imeytyminen	17
3.2.2 Jakautuminen	18
3.2.3 Metabolia	18
3.2.4 Erittyminen	19
3.3 Käyttö korvaushoidossa	20
3.4 Vieroitusoireet.....	21
3.5 Haittavaikutukset	23
3.5.1 Hengityslama	23
3.5.2 Ödeema	23
3.5.3 QT-ajan pidentyminen sekä LAAM.....	24
3.5.4 Muita haittavaikutuksia.....	25
3.5.5 Erityistapaukset ja hoidon vasta-aiheet	26
3.6 Yhteisvaikutukset	27
3.6.1 Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	27
3.6.2 Farmakokineettiset yhteisvaikutukset	28
3.7 Käytön laajuus	31
4 NALOKSONI	33
4.1 Farmakodynamiikka	33
4.2 Farmakokinetiikka	35
4.2.1 Imeytyminen	35
4.2.2 Jakautuminen	35
4.2.3 Metabolia	37
4.2.4 Erittyminen	37
4.3 Keskeisimmät indikaatiot	38

4.3.1	Opioidi-intoksikaatio	38
4.3.2	Opioidiummetus ja kutina	40
4.3.3	Muut indikaatiot	41
4.4	Haittavaikutukset ja hoidon vasta-aiheet	41
4.5	Yhteisvaikutukset	43
4.5.1	Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	43
4.5.2	Farmakokineettiset yhteisvaikutukset	44
4.6	Käytön laajuus	44
5	NALOKSONIN LISÄÄMINEN LÄÄKEVALMISTEISIIN	45
5.1	Buprenorfiini	46
5.2	Pentatsosiini	47
5.3	Tilidiini	48
5.4	Oksikodoni	48
5.5	Metadoni.....	49
5.5.1	Tutkimusten laadun arviointi	50
5.5.2	Yhdistelmävalmisteen käyttö oraalisesti	52
5.5.3	Yhdistelmävalmisteen käyttö parenteraalisesti	53
5.5.4	Vaikutus elintoimintoihin	54
5.5.5	Farmakodynamiikan ja -kinetiikan vertailua.....	54
5.5.6	Tutkimuksissa havaitut puutteet.....	55
5.5.7	Metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen merkitys nykyaikana.....	57
II	KOKEELLINEN OSA.....	61
6	TUTKIMUKSEN TAUSTAT JA TAVOITTEET	61
7	TUTKIMUSAINESTO JA MENETELMÄT	64
7.1	Kliininen lääketutkimus.....	64
7.1.1	Tutkittavat.....	64
7.1.2	Aineiston kerääminen ja tutkimuksen suorittaminen	65
7.1.3	Yhdistelmävalmiste ja kemialliset tutkimukset.....	69
7.1.4	Tulosten analysointi	70
7.2	Lupahakuprosessi.....	71
7.2.1	Tutkimuseettinen toimikunta	71
7.2.2	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus	73
7.2.3	Muut luvat tai ilmoitukset	75
8	TULOKSET	78
8.1	Naloksonin hankkiminen	78
8.2	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus	78
8.2.1	Lisäselvityspyyntö I	78
8.2.2	Lisäselvityspyyntö II.....	81
8.2.3	Lisäselvityspyyntö III	83
8.3	Tutkimuseettinen toimikunta	83
9	POHDINTA	85

LIITTEET

I KIRJALLISUUSOSA

1 JOHDANTO

Opioideja on käytetty kivunlievitykseen jo tuhansien vuosien ajan, mutta erityisesti nykyaikana niiden käyttöä tähän tarkoitukseen rajoittaa väärinkäyttömahdollisuus. Opioidit aiheuttavat päihdyttävän tilan ja aikaansaavat voimakkaan fyysisen riippuvuuden. Käytön jatkuessa toleranssi kasvaa, eikä euforiaa enää välttämättä saavuteta, vaan ennemminkin käyttäjä kokee olonsa tavalliseksi. Voimakkaan riippuvuuden muodostuttua negatiiviset tunnetilat ja yleinen ahdistuneisuus korostuvat. Käytön loppuessa ilmaantuvat vieroitusoireet ja jopa useita päiviä kestävä tukala olo. Vieroitusoireiden välttämiseksi opioidien käyttöä jatketaan. Opioideja säännöllisesti väärinkäyttävät voivat lopulta tarvita hyvin suuria annoksia, jotka olisivat opioideihin tottumattomilla kuolettavia.

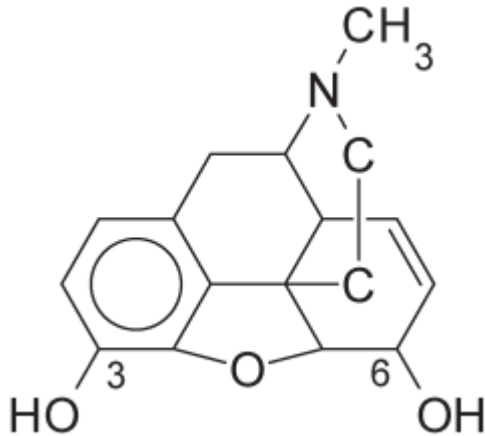
Vuosina 2008 ja 2009 Suomessa päihdehoitoon hakeutuneiden ensisijainen päihde oli opioidi (50 % ja 55 %) (Ruuth ja Väänänen 2009, Forsell ym. 2010). Päihdehuoltolain (41/1986) mukaan kuntien tulee järjestää päihkeitä käyttäville tarpeenmukaista hoitoa. Opioidiriippuvuuden hoito perustuu sosiaali- ja terveysministeriön (STM) asetukseen 33/2008, jossa määritellään opioidivieroitus- ja korvaushoidon edellytykset sekä yleiset hoidon toteuttamista koskevat suuntalinjat. Korvaushoidon piirissä oleva henkilö saa päivittäisen annoksensa korvaavaa opioidia hoitolaitoksesta tai joissain tapauksissa nykyään myös apteekeista, eikä hänen tarvitse turvautua laittomiin yhdisteisiin vieroitusoireita välttääkseen (Käypä hoito 2006, sosiaali- ja terveysministeriön asetus 33/2008). Tällä pyritään vähentämään lieveilmiöitä, kuten rikollisuutta ja likaisten neulojen käyttöä, sekä parantamaan henkilön mahdollisuuksia normaaliin elämään. Valitettavasti korvaushoidon piirissäkin opioidien väärinkäyttöä tapahtuu. Korvaushoidossa käytettyjä valmisteita käytetään suonensisäisesti tai myydään laittomasti eteenpäin. Erityisen suuressa vaarassa ovat opioideja injisoivat sekä sekakäyttäjät, mutta myös opioideihin tottumattomat henkilöt. Vuosittain Suomessa kuolee useita kymmeniä ihmisiä opioidien yliannostukseen (Vuori 2009, Forsell ym. 2010). Esimerkiksi vuonna 2009 metadoni oli 19 kuolemantapauksessa ensisijainen kuolinsyy ja osatekijänä ainakin 18 tapauksessa (Ulrich Tacke, henkilökohtainen tiedonanto 17.2.2011). Kuolemantapauksissa mukana olleista opioideista osa on peräisin korvaushoidosta. Metadoni on yleensä mukana pääasiallisena tekijänä ja buprenorfiini osatekijänä.

Väärinkäytön hillitsemiseksi korvaushoidossa aiemmin käytetty valmiste Subutex® (buprenorfiini) korvattiin Suboxone®:lla, joka sisältää buprenorfiinin lisäksi naloksonia. Naloksoni on opioidiantagonisti, jonka tarkoituksena on estää buprenorfiinin vaikutus ja aiheuttaa vieroitusoireita, mikäli valmistetta käytetään suonensisäisesti. Suun kautta otettuna naloksonin ei oleteta aiheuttavan vieroitusoireita. Toiselle, maailmanlaajuisesti enemmän käytetylle korvaushoitoyhdisteelle metadonille vastaavanlaista kombinaatiota ei ole olemassa.

Tämän kirjallisuusosion tarkoituksena on esitellä opioidit yleisellä tasolla, minkä jälkeen käsitellään tarkemmin metadonia ja naloksonia. Kirjallisuusosion loppupuolella esitellään naloksonia sisältävät myyntiluvan saaneet yhdistelmävalmisteet. Kirjallisuusosio päättyy analyysiin metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen mahdollisesta toimivuudesta kliinisessä käytössä.

2 OPIOIDIT

Opioideiksi kutsutaan kaikkia niitä yhdisteitä, jotka vaikuttavat opioidireseptorien kautta (Trescot ym. 2008). Opiaatit ovat luonnosta saatavia opioideja. Opioidien tyyppilääkeaineena käytetään morfiinia, jonka rakennekaava on kuvassa 1 (Hagelberg ja Pertovaara 2007).



Kuva 1. Morfiinin rakennekaava (Hagelberg ja Pertovaara 2007)

2.1 Opioidireseptorit

Opioidireseptoreita on erityisesti keskushermostossa, mutta myös laaja-alaisesti perifeerisessä kudoksessa (Trescot ym. 2008). Opioidireseptoreita voi esiintyä post- ja presynaptisesti. Reseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä, ja niissä on ekstrasellulaarinen N-terminaali, 7 transmembraaniheliksiä ja intrasellulaarinen C-terminaali.

Opioidireseptoreilla on useita alatyyppejä, jotka välittävät hieman erilaisia vasteita elimistössä (Rang ym. 2003, Trescot ym. 2008). Taulukkoon 1 on koottu opioidireseptorien keskeisiä ominaisuuksia yleisellä tasolla. Taulukossa 2 on tarkemmin kuvattuna reseptoriaktivaation seuraukset. Opioidien lääkekäytön kannalta keskeinen reseptorialatyyppi on keskushermostossa sijaitsevat μ_1 -reseptori. Opioidireseptoreita sijaitsee ennen kaikkea keskushermoston kipua säätelevillä alueilla ja primaaristen kipuhermojen päätteissä (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Opioidireseptoreilla epäillään olevan kyky muodostaa toiminnallisia homo- ja heterodimeerejä eri alatyyppeiden kesken, mutta myös eräiden muiden, kuten β_2 -adrenergisten, reseptorien kanssa. Tämä selittäisi osittain opioidien monimuotoiset vaikutukset (Rang ym. 2003).

Taulukko 1. Opioidireseptorien jaottelu, sijainti ja vaikutus elimistössä yleisellä tasolla (Kalso 2003, Hagelberg ja Pertovaara 2007, Trescot ym. 2008).

Reseptori*	MOP (myy)			DOP (delta)		KOP (kappa)			NOP (nociceptin)
Alatyyppi	μ_1	μ_2	μ_3	δ_1	δ_2	κ_1	κ_2	κ_3	ORL1**
Sijainti	Vaihtelevasti: useat aivoalueet (keskiharmaa, talamus, striatum, amyglada, aivokuori, aivosilta, ydinjatkos), selkäydin, suolisto, perifeeriset sensorit								
Vaikutus elimistössä	Kivun lievitys, hengityslama, euforia, ummetus, riippuvuus, kutina, sedaatio, tyyneys, prolaktiinin erityys, oksentaminen, virtsaretentio			Kivun lievitys, hengityslama, dysforia, riippuvuus, sedaatio, hengenahdistus		Kivun lievitys, hengityslama, euforia, dysforia, sedaatio, hengenahdistus, mioosi, kivun voimistaminen			Selkäytimessä kivun lievitys, aivoissa kivun voimistaminen

* σ (sigma) -reseptoria pidettiin aiemmin opioidireseptorina, muttei enää nykyään

** ORL1 = opioid receptor -like 1

Taulukko 2. Eri opioidireseptorien* aktivaation fysiologiset vaikutukset Rang ym. 2003 mukaan. Tiedot poikkeavat hieman taulukossa 1 esitettyihin verrattuna esimerkiksi DOP-reseptorien kyvystä aiheuttaa dysforiaa tai euforiaa.

	MOP (myy)	DOP (delta)	KOP (kappa)
Kivunlievitys			
Supraspinaali	+++	–	–
Spinaali	++	++	+
Perifeerinen	++	–	++
Hengityslama	+++	++	–
Mioosi	++	–	+
Suolistolama	++	++	+
Euforia	+++	–	–
Dysforia	–	–	+++
Sedaatio	++	–	++
Fyysinen riippuvuus	+++	–	+

* NOP-reseptoria ei ilmoitettu lähteessä

+ = aiheuttaa

– = ei aiheuta

2.2 Endogeeniset ja eksogeeniset opioidit

Reseptoriin sitoutuvia ja vasteen aiheuttavia molekyyliä kutsutaan agonisteiksi (Scheinin 2007). Täysagonistiset molekyyliä, kuten morfiini ja metadoni, aiheuttavat reseptorissa maksimivasteen. Reseptoriin sitoutuvia mutta vastetta aiheuttamattomia molekyyliä kutsutaan vastaavasti antagonisteiksi (esim. naloksoni). Osittaisagonistiksi taas kutsutaan molekyyliä, joka sitoutuu reseptoriin, mutta ei kykene aiheuttamaan maksimivastetta (esim. buprenorfiini).

Endogeenisia eli elimistön omia opioideja, kuten endorfiineja, enkefaliineja, dynorfiineja ja nosiseptiinia, muodostuu keskushermostossa. Ne toimivat neurotransmittereina ja saattavat osallistua eri hormonien eritykseen sekä lämmön- ja kardiovaskulaaristen toimintojen säätelyyn (Inturrisi 2002, Trescot ym. 2008). Endogeeniset opioidit ovat erityisesti mukana kivunsäätelyssä, mutta voivat toimia myös mielialan säätelijöinä (WHO 2009). Niiden affiniteetti eri opioidireseptorialatyyppejä kohtaan vaihtelee (Hagelberg ja Pertovaara 2007, Trescot ym. 2008). Myös erittymispaikat elimistössä vaihtelevat. Pienikin muutos molekyylin rakenteessa voi aiheuttaa täysin erilaisen vasteen reseptoritasolla.

Eksogeenisten eli elimistön ulkopuolelta tulevien opioidien (lääkkeet, päihteet) jatkuva käyttö aiheuttaa toleranssin kehittymistä lähes kaikkia opioidivaikutuksia kohtaan, poikkeuksena ummetus ja mioosi (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Lisäksi pitkään käytettynä opioideja kohtaan voi kehittyä riippuvuus eli addiktio, johon liittyy riippuvuuden kaikki osa-alueet (fyysinen, psyykinen ja sosiaalinen riippuvuus). Taulukkoon 3 on koottu eri opioidien reseptoriselektiivisyyksiä.

Taulukko 3. Endogeenisten ja eksogeenisten opioidien selektiivisyys eri opioidireseptoreihin*. Vaikutus voi olla agonistinen, osittaisagonistinen tai antagonistinen, mitä ei ole merkitty erikseen taulukkoon (mukaillen Rang ym. 2003).

	MOP (myy)	DOP (delta)	KOP (kappa)
Endogeeniset			
β-endorfiini	+++	+++	+++
Leu-enkefaliini	+	+++	–
Met-enkefaliini	++	+++	–
Dynorfiini	++	+	+++
Eksogeeniset			
Morfiini	+++	+	+
Metadoni	+++	–**	–**
Fentanyyli	+++	+	–
Pentatsosiini	+	+	++
Buprenorfiini	+++	–	++
Naloksoni	+++	+	++

* NOP-reseptoria ei ilmoitettu lähteessä

** Kalson (2003) mukaan sitoutuu jossain määrin

+ = selektiivinen

– = ei selektiivinen

2.3 Vaikutusmekanismi

Opioidireseptoriaktivaation seurauksena solun toisiolähettijärjestelmä käynnistyy aktivoituneiden proteiinikinaasin (Trescot ym. 2008). Myös solun eri geenien aktiivisuudessa tapahtuu muutoksia (aktivoitumisia ja inaktivoitumisia). Opioidireseptoriaktivaatio aukaisee mm. solukalvolla olevia kaliumkanavia ja estää kalsiumkanavien avautumista (Rang ym. 2003). Välittäjäaineiden, kuten gamma-aminovoihapon (GABA) tai substanssi-P:n, vapautuminen solusta vähenee useiden eri mekanismien kautta (Inturrisi 2002, Hagelberg ja Pertovaara 2007, Trescot ym. 2008). Kun gamma-aminovoihappoa erittyy vähemmän, dopamiinia sisältävien hermosolujen aktiivisuus lisääntyy. Vapautunut dopamiini koetaan mielihyväksi eli euforiana. Substanssi-P:n vapautumisen vähetessä kipuaistimus heikkenee tai jää syntymättä. Presynaptisesti aktivoitunut opioidireseptori voi johtaa postsynaptisen solun hyperpolarisaatioon, mikä vähentää neurotransmissiota entisestään. Tulehdustiloissa perifeeristen hermosolujen opioidireseptorien määrän tiedetään lisääntyvän, mikä antaa viitteitä opioidien tärkeästä merkityksestä kivunsaätelyssä (Rang ym. 2003). Taulukoissa 1 ja 2 on kuvattu erilaisia opioidivaikutuksia. Koska eri reseptorialatyyppeiden sijainti elimistössä painottuu eri tavoin, reseptoriaktivaation lopullinen vaikutus voi vaihdella.

2.4 Opioidiriippuvuus ja opioidikorvaushoito

Opioidit aiheuttavat riippuvuutta, minkä mekanismi tunnetaan kohtuullisen hyvin (Kosten ja George 2002). Opioidien aiheuttama dopamiinin vapautuminen aivojen *nucleus accumbens* -alueella tuottaa mielihyvää. Samalla muilla aivoalueilla tapahtuu mm. muistijälkien tallentumista ja assosiaatioiden muodostumista. Koettu euforia motivoi käyttämään opioideja uudestaan. Käytön jatkuessa opioidireseptorit muuttuvat vähemmän herkiksi opioidistimulaatiolle, ja aivojen *locus coeruleus (LC)* -alueen noradrenergisten hermosolujen aktivaatio vähenee. Käyttäjä tarvitseekin entistä suurempia annoksia halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi (Kosten ja George 2002, Käypä hoito 2006). Käytön loppuessa tai annoksen pienetessä *locus coeruleus* -alue vapauttaa suuria määriä noradrenaliinia, mikä aiheuttaa opioidivieroitusoireita kuten kramppeja ja hermostuneisuutta (Kosten ja George 2002). Pelko vieroitusoireista sekä niiden ilmaantuminen lisäävät huumehimoa ja motivoivat jatkamaan opioidien käyttöä. Pidentynyt käyttö aiheuttaa vuorostaan pidempikestoisia muutoksia aivoihin ja johtaa pakonomaiseen opioidien käyttöön. Tällöin niitä ei käytetä enää euforian aikaansaamiseksi vaan vieroitusoireiden välttämiseksi (Käypä hoito 2006). Käytön lopettamisen jälkeen fyysinen riippuvuus häviää viikkojen kuluessa, mutta aivotoiminnan muutokset voivat johtaa uudelleenkäyttämiseen (relapsiin) vielä vuosien kuluttuakin (Kosten ja George 2002).

Opioidiriippuvuus voidaan diagnosoida, kun ICD-10 -tautiluokituksen F11.2x kriteerit täyttyvät (STM asetus 33/2008). Opioidikorvaushoidolla pyritään parantamaan opioidiriippuvaisten terveydentilaa ja elämänlaatua, sillä opioidiriippuvaisten keskuudessa kuolleisuus on moninkertainen muuhun väestöön verrattuna (Käypä hoito 2006, STM asetus 33/2008). Irtautuminen laittomasta huumeekulttuurista helpottuu, kun päivittäisen opioidiannoksen saa hoitopaikasta. Hoidon avulla vähennetään terveysriskejä, kuten päihteiden suonensisäistä käyttöä ja rikollista käyttäytymistä. Opioidiannoksen lisäksi hoidon piirissä oleville annetaan psykososiaalista tukea. Riippuvuuden hoitaminen tulee yhteiskunnalle halvemmaksi kuin hoitamatta jättäminen, ja korvaushoito on vieroitushoitoa tehokkaampi hoitomuoto (Käypä hoito 2006, WHO 2009). Korvaushoidolla ei ole ajallista maksimikestoja, vaan sitä jatketaan niin kauan kuin potilas sitä kokee tarvitsevansa ja noudattaa hoidon sääntöjä. Vuonna 2009 Suomessa opioidikorvaushoitoa sai arviolta 1800 henkilöä, mikä on 300 enemmän kuin edeltävänä vuonna (Forsell ym. 2010). Vuonna 2008

Euroopassa opioidikorvaushoitoa sai arviolta yli 750 000 henkilöä, ja määrä on kasvanut 1990-luvun alkupuolelta asti (EMCDDA 2011).

Korvaushoidossa käytetty opioidi on joko metadoni tai buprenorfiini (Käypä hoito 2006, STM asetus 33/2008). Molempien tehoa pidetään yhtä hyvänä (Käypä hoito 2006). Metadoni saattaa sopia paremmin voimakkaasti opioidiriippuvaisille, mutta raskaana oleville suositellaan ensisijaisesti buprenorfiinia. Metadonia saavat potilaat pysyvät paremmin hoidossa (retention in treatment) (Mattick ym. 2008). Hoitoonsa sitoutuneet potilaat voivat saada ns. kotiannoksia, jolloin heidän ei tarvitse käydä hakemassa päivittäistä annostaan hoitopaikastaan. Lisäksi avoapteekista voidaan toimittaa buprenorfiini-naloksoni-yhdistelmävalmistetta opioidikorvaushoitopotilaalle, mikäli hän on allekirjoittanut apteekkisopimuksen (STM asetus 33/2008). Kotiannoksia voidaan antaa enimmillään 8 (poikkeustapauksissa 15) vuorokauden ajaksi. Osa kotiannoksista kuitenkin käytetään suonensisäisesti tai niitä välitetään eteenpäin (Vuori 2009). Vuosittain Suomessa kuolee useita kymmeniä ihmisiä opioidiyliannostukseen, ja ainakin osassa tapauksista opioidi on peräisin korvaushoidosta. Taulukkoon 4 on koottu metadoni- ja buprenorfiinikuolleisuus Suomessa sekä löydökset tehdyissä kuolemansyytutkimuksissa vuosina 2003 – 2010. Useassa kuolemantapauksessa syynä on ollut yhdisteiden suonensisäinen käyttö, päihteiden sekakäyttö tai tottumattomuus opioideihin (Vuori 2009, Forsell ym. 2010). Erityisesti metadonikuolleisuus on ollut kasvussa.

Taulukko 4. Myrkytyskuolemien tärkein löydös. Sulkeissa löydökset kuolemantapauksissa yhteensä (Vuori 2009, Forsell ym. 2010, Ulrich Tacke henkilökohtainen tiedonanto 17.2.2011).

Yhdiste	Vuosi							
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Metadoni	0 (3)	5 (11)	1 (14)	13 (21)	16 (26)	? (33)	19 (37)	? (38)
Buprenorfiini	33 (73)	35 (72)	32 (83)	28 (88)	35 (97)	? (104)	?	?

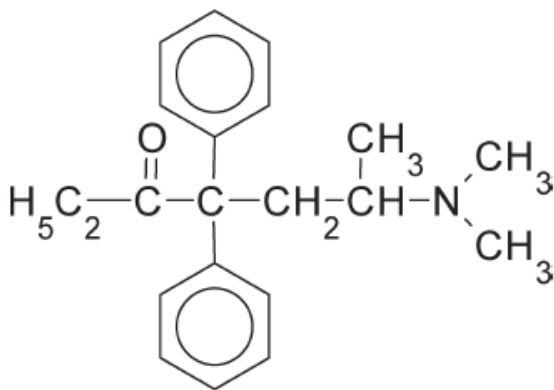
? = ei ilmoitettu tai ei tiedossa

3 METADONI

Metadoni on voimakas synteettinen opioidi (WHO 2009). Sitä saa Suomessa määrätä vain erityisellä huumausainereseptillä (Uusi-Oukari 2007). Kivun hoidossa käytettynä (Dolmed®) sitä voidaan toimittaa avoaptekeista, mutta opioidikorvaushoidossa (Methadone Martindale Pharma® 2 mg/ml) käytettynä ei. Metadonista on olemassa kaksi oraalisesti käytettävää lääkemuotoa (tabletti ja liuos), mutta sitä voidaan käyttää myös ihonalaisesti, lihakseen pistettynä tai suonensisäisesti (Martindale 2009, WHO 2009). Kokeiluja epiduraalisesti tai iholle käytettävästä puuterista on myös olemassa. Suun kautta otettuna maku on karvas (WHO 2009).

3.1 Farmakodynamiikka

Metadonin rakennekaava on esitetty kuvassa 2. Metadoni on pääasiassa μ -opioidireseptorin agonisti, mutta sitoutuu myös jossain määrin δ - ja κ -reseptoreihin (Kalso 2003). Vaikutuksien kannalta keskeisin on μ -reseptori (WHO 2009). Metadoni kykenee estämään sekä serotoniinin että noradrenaliinin soluunottoa (Davis 2000, Ferrari ym. 2004). Soluunoton esto tehostaa kipua lievittävää vaikutusta, mutta esimerkiksi serotoniinioireyhtymän riski saattaa kasvaa (Davis 2000, Gillman 2005). Metadonilla on myös membraaneja stabiloivaa vaikutusta, minkä johdosta se voi hidastaa sydämen rytmiä (Martindale 2009). Toisin kuin opioidit yleensä, metadoni kykenee sitoutumaan NMDA-reseptoriin (Gorman ym. 1997). Lisäksi metadonilla on antagonistista vaikutusta nikotiini-asetyylikoliinireseptoreihin (Ferrari ym. 2004).



Kuva 2. Metadonin rakennekaava (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Metadoni on stereoisomeerinen molekyyli (Inturrisi 2002). Stereoisomeerisyys tarkoittaa yhdellä molekyylillä olevan kaksi erilaista kolmiulotteista muotoa (Scheinin 2007). Eri isomeereistä käytetään mm. nimityksiä *dekstro* (d) ja *levo* (l). Isomeerit voivat poiketa vaikutuksiltaan merkittävästi toisistaan: yhdellä muodolla voi olla kliinisesti merkittävää aktiivisuutta kun taas toinen muoto on täysin inaktiivinen. L-isomeeri on farmakologisesti aktiivisempi ja vastaa keskeisistä opioidivaikutuksista (Ferrari ym. 2004). L-isomeerin affiniteetti on suuri μ -reseptoria kohtaan, arviolta morfiinia vastaava (Davis 2000). D-isomeeri on myös farmakologisesti aktiivinen, ja sitä pidetään NMDA-reseptorin antagonistina sekä heikkona opioidiagonistina (Davis 2000, Ferrari ym. 2004). L-isomeeri on erään arvion mukaan 10 kertaa potentimpi μ -reseptoria kohtaan sekä 50 kertaa potentimpi analgeetti kuin d-isomeeri (Ansermot ym. 2010). D-isomeerillä arvellaan olevan useita käyttömahdollisuuksia, sillä se vaikuttaa mm. antitussiivisesti ja estää morfiinitoleranssin kehittymistä sekä estää NMDA-reseptorin kautta indusoituvaa hyperalgesiaa (Davis ja Inturrisi 1999, Ferrari ym. 2004, Inturrisi 2005). D-isomeerillä saattaa olla jopa kykyä kumota morfiinia kohtaan kehittyntä toleranssia (Inturrisi 2002). Suomessa käytetään raseemista metadonia, jossa puolet metadonista on l-isomeeristä ja puolet d-isomeeristä (Pharmaca Fennica 2011).

Opioideihin tottumattomille metadoni on vaikutuksiltaan samankaltainen kuin morfiini (WHO 2009). Opioidiriippuvaisille metadoni oikealla annoksella estää vieroitusoireiden ilmaantumisen ilman merkittävää väsymystä tai päihtymystilaa. Opioidiriippuvaisten korvaushoidossa oikein käytettynä metadoni ei aiheuta euforiaa (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Metadoni kykenee aiheuttamaan riippuvuutta jo kerta-annoksena, mikä voidaan havaita vielä jopa viikon kuluttua (Nutt ja Jasinski 1974). Kivun hoidossa käytetyn kerta-annoksen vaikutus kestää noin 4 tuntia, mutta yksilöllinen vaihtelu on merkittävää (Martindale 2009). Vaikutus pitkittyy toistuvassa annostelussa johtuen yhdisteen kumuloitumisesta kudoksiin. Tämä hidastaa yhdistettä kohtaan muodostuvan toleranssin kehittymistä (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Jatkuvässä käytössä metadonin pitoisuus plasmassa laskee, minkä takia metadonitoleranssin kehittymisen epäillään johtuvan mm. yhdistettä metaboloivien

entsyymien induktiosta (WHO 2009). Vasteen siis oletetaan heikkenevän johtuen sekä toleranssin kehittymisestä että metabolian induktiosta.

Metadonin käyttö kasvattaa toleranssia myös muita opioideja kohtaan (ns. ristitoleranssi, cross tolerance) (WHO 2009). Ristitoleranssi ei kuitenkaan ole täydellistä, minkä epäillään johtuvan NMDA-reseptoriantagonismista sekä δ -reseptoriagonismista (Davis 2000). On esitetty, että korkea-annoksisen metadonihoidon tehokkuus opioidikorvaushoidossa perustuu osittain ristitoleranssiin: laittomasti käytetyn opioidin vaikutus heikkenee reseptorisaturaation takia (Ward ym. 1998a). Osittain tästä johtuen eri opioidien välisen ekvianalgeettisen annoksen laskeminen voi olla hankalaa (Inturrisi 2002).

3.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset ominaisuudet voidaan jakaa yksityiskohtaisempiin tapahtumiin: imeytymiseen, jakautumiseen, metaboliaan ja erittymiseen.

3.2.1 Imeytyminen

Metadoni imeytyy suun kautta otettuna hyvin ja nopeasti, vaikkakin siihen liittyy merkittävää yksilöllistä vaihtelua (Martindale 2009, WHO 2009). Metadoni voidaan havaita plasmassa noin 30 minuutin kuluttua ottamisesta vaikutuksen alkaessa 30 – 60 minuutin kuluessa (Ferrari ym. 2004, Martindale 2009). Biologinen hyötyosuus vaihtelee eri tutkimuksien mukaan 41 – 76 % välillä aina jopa lähes 85 – 95 % saakka (Ferrari ym. 2004). Yleinen arvio on noin 85 % (Inturrisi 2002, Inturrisi 2005, WHO 2009). Kerta-annoksena oraalisesti otettua metadonia tarvitaan kaksinkertainen määrä, jotta saataisiin vastaava vaikutus parenteraaliseen annosteluun verrattuna (Inturrisi 2005, Martindale 2009). Imeytyminen on myös nopeaa ihonalaisesti tai lihakseen annettuna, ja vaikutus voidaan havaita jo 10 – 20 minuutin kuluessa (Martindale 2009). Annos saattaa vaikuttaa hieman nopeammin injisoituna olkalihakseen kuin pakaralihakseen. Onnistuneita kokeiluja on tehty mm. jatkuvasta suonensisäisestä infuusiosta syöpäkivun hoidossa sekä epiduraali-infuusiosta hengitysvaikeuksien lievittämisessä (Juan ym. 2005, Fitzgibbon ja Ready 2007). Rektaalisesti annosteltuna imeytymistä pidetään hyvänä (Davis 2000).

3.2.2 Jakautuminen

Metadonin näennäinen jakautumistilavuus (V_d) vaihtelee runsaasti, ja arvoja välillä 2,1 – 9,2 l/kg on kuvattu (Ferrari ym. 2004). Suurimmat pitoisuudet plasmassa ovat havaittavissa 2 – 4 tunnin kuluessa annostelusta tulosten vaihdella 1 – 6 tunnin välillä (Ferrari ym. 2004, WHO 2009). Ferrarin tutkimusryhmän (2004) mukaan pitoisuus plasmassa noudattaa 2-asteen kinetiikkaa. Jakautumisvaiheen puoliintumisaika on keskimäärin $2,95 \pm 0,92$ tuntia, mutta voi vaihdella 1,9 – 4,2 tunnin välillä. Virtsan pH vaikuttaa myös näennäiseen jakautumistilavuuteen (emäksisemmässä suurempi) (Ferrari ym. 2004).

Metadoni on erittäin rasvaliukoinen ja se jakautuu laajasti kudoksiin (WHO 2009). Noin 98 % verenkiertoon imeytyneestä ja ensikierron metabolian välttäneestä metadonista kulkeutuu kudoksiin (Ferrari ym. 2004). Merkittävä varastoitumispaikka muuttumattomalle metadonille on maksa, mistä sitä myös vapautuu takaisin verenkiertoon muuttumattomana (Martindale 2009). Muita keskeisiä varastoitumispaikkoja ovat munuaiset, keuhkot ja jossain määrin myös aivot (Ferrari ym. 2004). Metadoni läpäisee istukan ja jakautuu äidinmaitoon (Martindale 2009).

Arviolta 1 – 2 % metadonista sijaitsee verenkierrossa, ja sen plasmaproteiineihin sitoutumisaste on 60 – 90 % (Ward 1998b, Ferrari ym. 2004, WHO 2009). Tärkeimmät tällaiset plasmaproteiinit ovat happamat α_1 -globuliinit ja γ -globuliinit. Sitoutumisaste voi suurentua veren kohonneen α_1 -proteiinipitoisuuden johdosta, mitä esiintyy stressitilanteissa tai heroiiniriippuvaisilla (Ferrari ym. 2004). Tällöin vapaan metadonin pitoisuus veressä voi laskea, mikä voi aiheuttaa vieroitusoireita opioidiriippuvaiselle henkilölle.

3.2.3 Metabolia

Virtsan happamuus vaikuttaa maksassa metaboloituvan metadonin osuuteen (Nilsson ym. 1982). Maksan osuus metadonin metaboliasta on pienempi, jos virtsan pH on matala (alle 6), sillä tällöin suurempi osuus metadonista poistuu virtsan mukana (Nilsson ym. 1982). Tärkeimmät metaboloivat entsyymit ovat sytokromi P450 (CYP) 3A4 ja 2D6 (Leavitt 2005, WHO 2009). Eräissä lähteissä 3A4 ja 2B6 ovat keskeisimmät entsyymit (Smith 2009). Muita metadonia metaboloivia entsyymejä ovat 1A2, 2C8 ja mahdollisesti 2C9 sekä 2C19 (WHO

2009). Metadonin päämetaboliitit ovat N-demetylaation ja syklistaation seurauksena syntyneet 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine sekä 2-ethyl-3,3-diphenyl-5-methylpyrrolidine (Martindale 2009, WHO 2009). Molemmat metaboliitit ovat inaktiivisia. Myös muita metaboliitteja on havaittu (Davis 2000, Martindale 2009).

CYP3A4-entsyymi on indusoitavissa, mutta CYP2D6 ei ole (Ferrari ym. 2004). CYP2D6-entsyymien kohdalla on havaittu geneettistä polymorfiaa. Arviolta 3 – 10 % kaukaasialaisista on ns. hitaita metaboloijia, ja Skandinaviassa 1 – 2 % väestöstä on ns. ultranopeita metaboloijia (Saarikoski ym. 2007). Metadonin puhdistuma voikin vaihdella jopa 100-kertaisesti välillä 23 – 2100 ml/min (Ward ym. 1998a). Nopeasti metaboloiville sopiva annos voikin olla huomattavasti suurempi muihin verrattuna, ja yhdistettä joudutaan ottamaan tiheämmin (WHO 2009). Arviolta 30 % potilaista ei saa riittävää vastetta 24 tunnin ajaksi kerran päivässä otettuna. Heille annos voidaan puolittaa ja antaa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Metadonin pitoisuuden plasmassa havaitaan pienentyvän pitkäaikaisessa käytössä, vaikka annos on pysynyt ennallaan (Ferrari ym. 2004). Tämä vahvistaa olettamusta indusoituvan metabolian kliinisestä merkityksestä. Jo kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta metadonin pitoisuudessa plasmassa on voitu havaita jopa 8-kertaisia pitoisuuden laskuja. Vaihtelun suuruus ja merkitys hoidon kannalta on kuitenkin yksilöllistä. Kroonisen maksasairauden vaikutusta metaboliaan ei ole vielä tarkasti määritelty, mutta ilmeisesti sillä ei ole suurta vaikutusta (Ferrari ym. 2004, Martindale 2009). Ilmeisestikin maksan vajaatoiminta voi pidentää puoliintumisaikaa, mutta tutkimuksissa ei ole havaittu plasmassa olevan pitoisuuden muutosta (Martindale 2009). Raskaus voi kiihdyttää metaboliaa ja täten laskea pitoisuutta plasmassa (Martindale 2009, WHO 2009).

3.2.4 Erittyminen

Metadoni ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta (Ferrari ym. 2004). Arviolta 15 – 60 % annoksesta erittyy ensimmäisen 24 tunnin aikana munuaisten kautta. Vastaavasti 20 – 40 % erittyy ulosteiden mukana. Metaboliitit erittyvät myös sappeen ja hiekeen (Martindale 2009). Muuttumatonta metadonia erittyy virtsaan noin 20 % (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Peritoneaalidialyysin tai hemodialyysin kautta poistuu vain hyvin vähän metadonia (Martindale 2009). Munuaisten vajaatoiminta hidastaa erittymistä, mutta

metadonin pitoisuudet plasmassa pysyivät normaaleissa rajoissa ja erittyminen ulosteiden mukana on tällöin keskeistä.

Metadonin puhdistuma (CL) vaihtelee runsaasti eri henkilöiden välillä, ja kirjallisuudessa on kuvattu arvoja 0,96 – 6,1 ml/min/kg (Ferrari ym. 2004). Eliminaation puoliintumisaika on eri arvioiden mukaan noin 18 – 24 tuntia, mutta voi vaihdella jopa 13 – 60 tunnin välillä (Inturrisi 2005, Martindale 2009, WHO 2009). Ferrarin työryhmän (2004) mukaan ylläpito-hoidossa eliminaation puoliintumisaika vaihtelee kuitenkin yksittäisen henkilön kohdalla hyvin vähän (22 – 25 tuntia), vaikka metadonin annosta muutettaisiinkin. Metadonin erittyminen virtsaan on sen pH:sta riippuvaista: happamampi virtsa lisää erittymistä, sillä sen takaisinimeytyminen vähenee. Munuaispuhdistuma voi olla happamassa virtsassa (pH alle 6) jopa 3 – 8 kertaa suurempi kuin neutraalissa tai emäksisessä (pH yli 6) (Ferrari ym. 2004). Mikäli pH pidetään vakiona, yksilöiden väliset erot metadonin eliminaatiossa ja pitoisuudessa plasmassa vähenevät huomattavasti. Metadonin kinetiikka voi myös vaihdella yksittäisen henkilön kohdalla eri ajankohtina (Martindale 2009).

3.3 Käyttö korvaushoidossa

Metadonia käytetään pääasiassa keskivaikean ja vaikean kivun hoitoon sekä opioidikorvaushoidossa (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Sitä voidaan myös käyttää terminaalivaiheen potilaille yskänlääkkeenä sekä opioidikorvaushoitoa saaneiden äitien vastasyntyneiden vauvojen vieroitusoireiden hoidossa (neonatal abstinence syndrome, NAS) (Martindale 2009). Uusimpien tutkimustulosten perusteella metadonista voisi olla lisäksi hyötyä leukemian hoidossa, sillä se kykenee indusoimaan syöpäsolujen apoptoosia (Friesen ym. 2008).

WHO:n (2009) mukaan metadoni on ensisijainen lääke opioidikorvaushoidossa. Metadoni sopii hyvin opioidikorvaushoitoon, sillä kumuloitumisen ansiosta vakaassa tilassa pitoisuus plasmassa pysyy tasaisena eikä pitkäaikaiskäytössä pitäisi olla vakavia sivuvaikutuksia (Ward ym. 1998a). Metadoni ei myöskään aiheuta yhtä voimakasta huumaavaa vaikutusta kuin lyhytvaikutteiset opioidit. Suomessa korvaushoidossa olevista 40 % saa metadonia, mikä vastaa yli 700 potilasta (Forsell ym. 2010).

Annostus korvaushoidossa on kivun hoidon tavoin hyvin yksilöllinen riippuen erityisesti taustalla olevasta opioiditoleranssista. Tavallisia päiväannoksia ovat hoidon alussa 10 – 40 milligrammaa ja ylläpidon aikana 60 – 120 milligrammaa (Martindale 2009). Annosta voidaan nostaa kerrallaan 5 – 10 milligrammaa, mutta enintään 20 – 30 milligrammaa viikossa yliannostuksen välttämiseksi (Martindale 2009, WHO 2009). Hoidon alussa voidaan myös antaa 5 – 10 milligramman kerta-annoksia päiväannoksen tueksi (WHO 2009). Virallista ylärajaa vuorokausiannokselle ei ole. Suomessa metadonikorvaushoito aloitetaan aina kahden viikon osastojaksolla metadonin kumuloitumisen takia (Forsell ym. 2010). Yliannostustapauksissa voidaan käyttää opioidiantagonistia, kuten naloksonia, kumoamaan metadonin vaikutus. Mikäli korvaushoitoannoksia jää useampia välistä, joudutaan seuraavaa annosta pienentämään 25 – 50 %, millä varaudutaan toleranssin vähenemiseen. Korvaushoitoa lopetettaessa annoksia pienennetään asteittain, esimerkiksi 2,5 – 5 milligrammaa viikossa (Hagelberg ja Pertovaara 2007, WHO 2009). Tällä pyritään välttämään vieroitusoireiden provosoituminen. Hoidon aikana terapeuttisena pitoisuutena (trough plasma level) pidetään lähteestä riippuen 150 – 600 ng/ml (Ward ym. 1998a). Vieroitusoireiden arvellaan ilmaantuvan, kun pitoisuus plasmassa laskee alle 50 ng/ml, mutta tätä ei ole vielä kyetty vahvistamaan. Metadonikorvaushoitoa lopetettaessa potilas usein siirretään saamaan buprenorfiinia, kun metadonin päiväannos on enää noin 30 mg (Tacke ym. 2011). Tämän jälkeen buprenorfiiniannosta aletaan pienentää asteittain.

Opioidikorvaushoidon yleistä toteutusta ja tavoitteita on tarkemmin käsitelty Hanna Uosukaisen pro gradussa ”Buprenorfiini opioidikorvaushoidossa – kliininen selvitys naloksonin lisäämisen vaikutuksista ja komplianssin monitoroinnista elektronisen lääkepakkauksen avulla” (Kuopion yliopisto, 2009), johon lukijaa kehoitetaan tutustumaan yksityiskohtaisemman tiedon saamiseksi.

3.4 Vieroitusoireet

Metadonin, kuten myös kaikkien muiden opioidiantagonistien, pitkäaikaiseen käyttöön liittyy etenkin fyysisen, mutta myös psyykkisen ja sosiaalisen riippuvuuden muodostuminen (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Mikäli opioidin ottoväli on liian pitkä tai kun käyttöä ollaan lopettamassa, on vieroitusoireiden ilmaantuminen hyvin todennäköistä. Vieroitusoireet ovat harvoin henkeä uhkaavia, mutta voivat olla hyvin voimakkaita ja pitkäkestoisia (WHO 2009,

Tacke ym. 2011). Oireiden taustalla on noradrenaliinin vapautuminen keskushermostossa. Oireet muistuttavat autonomisen hermoston stimulaatiota (Hagelberg ja Pertovaara 2007, Uusi-Oukari 2007). Oireiden voimakkuus riippuu käytetystä opioidista ja käytön aiheuttamista hermostomuutoksista. Metadonin pitkästä puoliintumisajasta johtuen vieroitusoireet jäävät miedommiksi kuin lyhytvaikutteisten opioidien aiheuttamat, mutta kestävät pidempään (Ward ym. 1998b, WHO 2009). Oireet alkavat viiveellä, ja ne ovat voimakkaimmillaan vasta 4. – 6. päivänä käytön lopettamisen jälkeen. Oireiden kesto on tavallisesti 10 – 12 päivää, mutta ne voivat kestää pidempäänkin. Kaikkein voimakkaimmat vieroitusoireet ilmaantuvat, mikäli opioidin vaikutus yllättäen kumotaan opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla (WHO 2009). Vieroitusoireita voidaan hoitaa oireenmukaisesti esimerkiksi alfa-2-agonisteja (klonidiini, lofeksidiini) antamalla (Tacke ym. 2011). Myös opioididiagonisteja voidaan antaa.

Vieroitusoireiden voimakkuutta arvioidaan erilaisilla mittareilla (WHO 2009). Käytetyimpiä ovat subjektiivisia kokemuksia mittaava asteikko, SOWS (subjective opiate withdrawal scale, liite 1) sekä objektiivisia kokemuksia mittaava asteikko, OOWS (objective opioid withdrawal scale) (EMCDDA 2010a). Myös klinikoiden käyttöön on kehitetty oma asteikko, COWS (clinical opiate withdrawal scale, liite 2). Mittarit ovat tarkkoja ja luotettavia arvioitaessa vieroitusoireiden voimakkuutta, ja niitä tulisi käyttää toisiaan tukien (WHO 2009, EMCDDA 2010a). Vieroitusoireet ovat hyvin moninaiset, ja keskeisimmät niistä on listattu taulukkoon 5. Vieroitusoiremittareiden avulla pyritään havaitsemaan sekä kiinnittämään huomiota keskeisimpiin oireisiin ja niiden voimakkuuteen.

Taulukko 5. Opioidien, kuten metadonin, aiheuttamat keskeisimmät vieroitusoireet (Kalso 2003, Käypä hoito 2006, Uusi-Oukari 2007, Tacke ym. 2011).

Oireet
Haukottelu, heikotus, masentuneisuus, ripuli, pahoinvointi
Hikoilu, syljen erityys, kyynelehtiminen, voimakas nuha, aivastelu
Lihaskivut, sisäelinkivut, suoliston kouristukset, oksentelu
Rauhattomuus, univaikeudet, ahdistuneisuus, vapina, huumehakuinen käytös
Ruokahaluttomuus, painon lasku, mydriaasi, takykardia, iho ”kananlihalla”
Kehon lämpötilan, verenpaineen ja hengitystiheyden nousu, vilun tunne

3.5 Haittavaikutukset

Metadoni on voimakas opioidi, joka voi aiheuttaa jopa henkeä uhkaavia haittavaikutuksia. Opioideihin tottumattomille letaalin annoksen arvioidaan olevan 50 – 100 milligrammaa (Martindale 2009). Erityisessä vaarassa ovat opioideja käyttävien perheenjäsenet ja lapset. Lapsilla henkeä uhkaavia myrkytystiloja on raportoitu jo 5 milligramman annoksilla, ja 10 milligramman annos voi olla kuolettava (Corkery ym. 2004, Martindale 2009). Pidempiaikaisessa käytössä metadonille ja useimmille sen aiheuttamille haittavaikutuksille kehittyä toleranssia (Inturrisi 2002, Hagelberg ja Pertovaara 2007). Poikkeuksen muodostavat ummetus ja mioosi. Ummetuksen taustalla on keskushermostovaikutuksen lisäksi myös paikallisvaikutus suolen seinämään. Metadonin pitkäaikaisessa käytössä kehittyä riippuvuus (katso kohta 3.1 Farmakodynamiikka).

3.5.1 Hengityslama

Akuutissa käytössä metadoni voi aiheuttaa sedaatiota ja suuremmilla annoksilla hengityslamaa. Hengityslamaa pidetään yhtenä vakavimmista haittavaikutuksista (Inturrisi 2002). Hengityslama johtuu aivorungon vähentyneestä herkkyydestä veren hiilidioksidipitoisuudelle (Corkery ym. 2004). Kivun hoitoon käytetyillä annoksilla hengityslaman merkitys ei ole niin suuri, sillä kipu itsessään aktivoi hengitystoimintoja ja annokset ovat selkeästi pienemmät kuin opioidikorvaushoidossa (WHO 2009). Korvaushoidon alussa kuolleisuus on kohonnut muutaman viikon ajan, mikä johtuu erityisesti metadonin kumuloitumisen aiheuttamasta hengityslamasta (Martindale 2009, WHO 2009).

3.5.2 Ödeema

Metadonin aiheuttamaa ödeemaa eli nesteen kertymistä kudoksiin pidetään harvinaisena haittavaikutuksena, mutta sen tarkkaa esiintyvyyttä ei vielä tiedetä (Mahé 2004). Ödeema voi kehittyä esimerkiksi sydämeen, kasvoille tai periferiaan. Tarkkaa mekanismia ei myöskään tunneta, mutta useita teorioita on esitetty (Mahé 2004, Purokivi ym. 2008). Usein ödeeman kehittymiseen kuluu 3 – 6 kuukautta hoidon aloittamisesta ja riski on suurempi suurilla päiväannoksilla saavilla. Ödeema voi kehittyä myös huomattavan nopeasti pienilläkin metadoniannoksilla (Purokivi ym. 2008). Keuhkoödeema on yliannostustapauksissa yleinen kuolinsyy (Corkery ym. 2004, Martindale 2009).

3.5.3 QT-ajan pidentyminen sekä LAAM

Martindalen (2009) mukaan metadonin epäillään voivan aiheuttaa yllättäviä sydänperäisiä kuolemia. Metadonin tiedetään pidentävän QT-aikaa, ja hyvin suuria annoksia saaneilla on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*), mikä voi johtaa kuolemaan. Taustalla saattaa olla metadonin membraaneja stabiloiva vaikutus, minkä seurauksena hermosolujen johtumiskyky heikkenee. HERG (human ether-à-go-go related gene) –geeni vaikuttaa jänniteherkkien kaliumkanavien toimintaan (Ansermot ym. 2010). Metadonin d-isomeeri estää hERG-välitteisen kanavan toimintaa 3,5 kertaa voimakkaammin kuin l-isomeeri. Kanavan toiminnan estyminen altistaa QT-ajan pidentymiselle. Ansermotin työryhmän (2010) mukaan pelkän l-metadonin käyttäminen raseemisen metadonin sijaan olisi suositeltavaa. Perusteluiksi he esittävät, että käytetyn metadoniannoksen voisi puolittaa, koska l-metadoni on kliinisesti opioidiaktiivisempi isomeeri. Tämä vähentäisi haittavaikutuksia, ja myös QT-ajan muutokset jäisivät pienemmiksi. Vieroitusoireita ei heidän tutkimuksensa mukaan ilmennyt vaihdettaessa raseeminen metadoni pelkkään l-metadoniin. WHO:n (2009) mukaan metadonin aiheuttama QT-ajan pidentymä on kuitenkin hyvin pieni. Ansermotin työryhmän (2010) mukaan suuri metadonin päiväannos, metadonin kasvanut matalin pitoisuus plasmassa (trough plasma concentration), ikä sekä matalat plasman kalsium- ja kaliumtasot altistavat pitkälle QT-ajalle. Jaffen (2007) mukaan muitakin riskitekijöitä (mm. naissukupuoli) on olemassa.

LAAM (levo- α -asetyyli-metadoli) on rakenteeltaan metadonia muistuttava opioidi, joka tuli USA:ssa opioidikorvaushoitovalmisteeksi vuonna 1993 (Anglin ym. 2007). Se kuitenkin vedettiin pois Euroopan markkinoilta vuonna 2001 ja USA:n markkinoilta paria vuotta myöhemmin johtuen useista kohtalokkaista sydänperäisistä haittavaikutuksista (Anglin ym. 2007, Jaffe 2007). Haitat johtuivat QT-ajan pidentymisen aiheuttamista kääntyvien kärkien takykardiakohtauksista, joita myös metadoni voi aiheuttaa. Tosin esimerkiksi Anglin työryhmä (2007) ja Jaffe (2007) pitävät LAAM:in aiheuttamien kuolemantapauksien syynä pikemminkin potilaiden puutteellista hoitokäytäntöä eikä niinkään itse yhdistettä. Kyseisten tutkijoiden mielestä LAAM voisi edelleenkin olla hyödyllinen hoitovaihtoehto.

3.5.4 Muita haittavaikutuksia

Metadoni voi aiheuttaa myös mm. hypoadrenalismia, unihäiriöitä ja ainakin yksittäistapauksissa pakkoliikkeitä (Martindale 2009). Pahoinvointi, oksentelu ja ummetus ovat tavallisia haittoja (Inturrisi 2002). Oksennuksen aspiraation riski on suurempi heikentyneen yskänrefleksin johdosta (Corkery ym 2004). Ruokahaluttomuus, kuiva suu, hikoilu ja väsyneisyys ovat myös yleisiä haittoja (Corkery ym. 2004). Metadonikorvaushoidossa olevilla miehillä on havaittu olevan matalammat sukupuolihormonipitoisuudet (testosteroni, lutenisoiva hormoni, estradioli) verrokkiryhmiin verrattuna, mikä viittaa metadonin aiheuttamaan hypogonadismiin (Hallinan ym. 2007). Tämä selittäisi metadonikorvaushoitoa saavien keskuudessa usein esiintyvät seksuaalitoimintahäiriöt (mm. alentunut libido, erektiohäiriöt) (Hallinan ym. 2008). Hampaiden kunto saattaa heiketä pitkäkestoisessa metadonihoidossa (Forsell ym. 2010). Tämä lienee komplikaatio metadonin aiheuttamasta suun kuivumisesta sekä opioidiriippuvaisten yleisesti huonosta suuhygieniasta. Matala verenpaine on yleisen haittavaikutuksen ohella merkki yliannostuksesta yhdessä bradykardian kanssa (Pharmaca Fennica 2011). Myös virtsaretentiota kuvataan johtuen sileän lihaksen tonuksen lisääntymisestä, sekä lihasnykähdyksiä (Martindale 2009). Ihonalainen injisointi aiheuttaa paikallista kudosaärsytystä. Metadoni saattaa lisäksi heikentää immuunijärjestelmän toimintaa.

3.5.5 Erityistapaukset ja hoidon vasta-aiheet

Metadonikorvaushoidossa olevilla maksasairaudet ovat tavallisia johtuen hepatiittitartunnoista tai alkoholin liikakäytöstä (Ward ym. 1998a). Muutokset maksan toiminnassa eivät ole vasta-aiheisia, mutta vakavaa sairautta, kuten keltaisuutta, pidetään sellaisena (WHO 2009). Myös vakavat hengitystiesairaudet saattavat olla vasta-aiheisiä hoidolle. Raskaana oleville metadonia ei suositella mm. sen sikiölle aiheuttaman riippuvuuden ja synnytyksen jälkeisen hengitysvaikeuden vuoksi (Martindale 2009). WHO:n (2009) mukaan sitä kuitenkin voidaan antaa. Jonesin työryhmän (2010) tekemän tutkimuksen mukaan sekä metadonin että buprenorfiinin käyttäminen raskauden aikana on turvallista. Työryhmän mukaan metadoni aiheuttaa vastasyntyneille voimakkaampia opioidivieroitusoireita verrattuna buprenorfiiniin, mutta äidit kokevat saavansa paremman avun metadonista. Imettäminen on sallittua, mutta annoksen tulisi olla mahdollisimman pieni ja vauvan vointia on seurattava. Wardin mukaan (1998b) rintamaidon mukana vastasyntyneet saivat 0,01 – 0,03 milligrammaa metadonia vuorokaudessa. 3 – 6 kuukauden ikäisiä vauvoja ei saisi enää imettää, sillä he juovat rintamaitoa enemmän ja täten saivat suuremman annoksen metadonia. Joidenkin tutkijoiden mukaan rintamaidosta saatavalla metadonilla ei ole vaikutusta vauvaan (Martindale 2009).

Pharmaca Fennican (2011) mukaan metadonihoidon (Dolmed®, Methadone Martindale Pharma® 2mg/ml) vasta-aiheita ovat:

1. Keuhko-oireet, kuten
 - Hengityslama
 - Akuutti hengitysteitä ahtauttava sairaus
 - Vaikea keuhkoemfyseema
 - Krooninen bronkiitti ja hengitysvajaus
 - Astmakohtaus
2. Monoamiinioksidaasi (MAO) -estäjien samanaikainen anto tai käyttö edeltävän kahden viikon aikana
3. Yliherkkyys metadonille
4. Ikä (ei tule käyttää lapsilla)
5. Synnytyskivut.

3.6 Yhteisvaikutukset

3.6.1 Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat sellaisia, joissa eri yhdisteet vaikuttavat esimerkiksi samaan reseptoriin tai fysiologiseen toimintaan. Tällaiset yhdisteet voivat tehostaa tai kumota toistensa vaikutusta. Metadonin kohdalla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia aiheuttavat valmisteet voidaan jaotella pääpiirteittäin seuraaviin yleisiin luokkiin (WHO 2009):

1. Sedatoivat yhdisteet, kuten
 - Alkoholi
 - Bentsodiatsepiinit
 - Useat psykotrooppiset lääkkeet, kuten fenotiatsiinit
 - Trisykliset ja muut väsyttävät antidepressantit
 - α -adrenergiset agonistit
 - Väsyttävät antihistamiinit
2. Opioidiantagonistit
3. Opiodiosittaisagonistit
4. Sydämen toimintaan vaikuttavat yhdisteet
 - QT-aikaa pidentävät yhdisteet
 - Elektrolyyttitasapainoon vaikuttavat yhdisteet.

Sedatoivat yhdisteet lisäävät riskiä hengitys- ja keskushermostolamalle (WHO 2009). Opioidiantagonistit kumoavat metadonin vaikutusta ja aiheuttavat vieroitusoireita. Opiodiosittaisagonistit tilanteesta riippuen kumoavat tai tehostavat metadonin vaikutusta. Sydämen toimintaan vaikuttavat yhdisteet lisäävät metadonin kanssa suoraan tai epäsuorasti kääntyvien kärkien takykardiaa. Lisäksi monoamiinioksidaasi (MAO) –estäjien käyttö lisää serotoniinioireyhtymän riskiä, sillä metadoni on heikko serotoniinin takaisinoton estäjä (Gillman 2005). MAO-estäjien yhteiskäyttö myös voimistaa hengityslamaa, alentaa verenpainetta ja voi johtaa koomaan (Corkery ym. 2004). Kliiniseltä kannalta luultavasti tärkein yhteisvaikutuksia aiheuttava ryhmä metadonihoidossa on sedatoivat yhdisteet (erityisesti alkoholi ja bentsodiatsepiinit sekä muut opioidit), sillä niiden yhteiskäyttö on usein kytköksissä metadonin yliannostuskuolemiin (Forsell ym. 2010).

SFINX-lääkeinteraktiotietokanta luokittelee kaikki yhteisvaikutukset neljään eri ryhmään (A, B, C ja D) (SFINX 2010). Luokittelun mukaan A tarkoittaa kliinisesti todennäköisesti merkityksetöntä interaktiota ja D kaikkein vakavinta interaktiota. SFINX-tietokanta antaa metadonille yhteensä 62 interaktiota, joista 6 on vakavia eli D-luokan interaktioita. Farmakodynaamisia D-luokan interaktioita aiheuttavat mm. barbituraatit fenobarbitaali ja primidoni, sillä ne lisäävät hengityslaman riskiä, kun vastaavasti rytmihäiriölääke dronedaroni pidentää QT-aikaa (katso myös taulukko 6 farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista). Vastaavasti C-luokan interaktioita on 30 kappaletta, B-luokan 19 ja A-luokan 7.

3.6.2 Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat sellaisia, joissa yhdisteen tai yhdisteiden pitoisuudet plasmassa muuttuvat. Metadoni metaboloituu pääasiassa P450 (CYP) 3A4 ja 2D6 -entsyymien välityksellä, joten kyseisten entsyymien toimintaan vaikuttavat yhdisteet ovat tärkeässä roolissa. Muita metaboliaan osallistuvia CYP-entsyymejä ovat 1A2, 2B6, 2C8, 2C9 ja 2C19 -entsyymit (Martindale 2009, WHO 2009). CYP-entsyymien inhibitio voi tapahtua jopa välittömästi, kun induktio vie aikaa jopa viikkoja (Ferrari ym. 2004, WHO 2009). Myös elimistön happamuuteen vaikuttavat yhdisteet aiheuttavat farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, sillä metadonin puhdistuma kasvaa happamassa pH:ssa (katso mm. kohta 3.2.4 Erittyminen) (Nilsson ym. 1982). Tällöin metadonin eliminaatio voi jopa kaksinkertaistua.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkeaineryhmiä ovat (Ferrari ym. 2004, Martindale 2009):

1. Makrolidiantibiootit
2. Sienilääkkeet
3. Antiretroviraalilääkkeet
4. Antikonvulsantit
5. Antidepressantit
6. Bentsodiatsepiinit
7. Opioidit
8. Alkoholi.

Lääkeaineryhmät ovat kliinisesti merkittäviä erityisesti siksi, että pitkäkestoisessa hoidossa on todennäköistä, että potilas tulee jotain niistä käyttämään ennemmin tai myöhemmin. Esimerkiksi suonensisäisesti huumeita käyttävien keskuudessa HIV-tartunta on suhteessa muuta väestöä yleisempää: eräiden antiretroviraalilääkkeiden käyttöä aloitettaessa metadonin annosta saatetaan joutua nostamaan asteittain jopa kaksinkertaiseksi induktion johdosta (Ferrari ym. 2004, EMCDDA 2010b, Pharmaca Fennica 2011). Metadoni voi myös aiheuttaa antiretroviraalilääkkeiden pitoisuuden nousua (tsidovudiini) tai laskua (stavudiini) (Martindale 2009). Metadonin aiheuttamia muutoksia muiden lääkkeiden pitoisuuksiin ei kuitenkaan käsitellä tässä työssä tarkemmin. Taulukkoon 6 on koottu metadonin keskeisimpiä farmakokineettisiä interaktioita, joista tähdellä merkityt ovat D-luokan interaktioita. Interaktiomekanismi välittyy pääasiassa CYP3A4 ja CYP2D6 -entsyymien inhibition tai induktion seurauksena. Useimmat farmakokineettisistä interaktioista eivät ole henkeä uhkaavia, mutta esimerkiksi vieroitusoireiden ilmaantuminen kasvaneen metabolian johdosta kasvattaa opioidikorvaushoidossa olevilla relapsin riskiä. Tämä vuorostaan on korvaushoidon keskeytymisen riskitekijä (Ferrari ym. 2004). Korvaushoidossa olevilla on usein taustalla päihteiden sekakäyttöä ja mielenterveysongelmia, mikä tulee ottaa hoidossa huomioon.

Taulukko 6. Metadonin kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita (mukaeltu Ward ym. 1998a, Ferrari ym. 2004, Leavitt 2005, Martindale 2009, WHO 2009, SFINX 2010, Pharmaca Fennica 2011).

Yhdiste	Metadonin pitoisuus plasmassa	Oletettu pääasiallinen mekanismi
abakaviiri	laskee	puhdistuma kasvaa
C-vitamiini	laskee	puhdistuma kasvaa
deksametasoni	laskee	eliminaatio kasvaa
didanosiiini	laskee	hyötyosuus laskee
erytromysiini, klaritromysiini	kasvaa	CYP3A4 inhibitio
etanoli (akuutti käyttö)	kasvaa	metabolian inhibitio
etanoli (krooninen käyttö)	laskee	CYP3A4 induktio
fenytoiini	laskee	CYP3A4 ja CYP2B6 induktio
fluvoksamiini	kasvaa	CYP3A4 ja CYP2D6 inhibitio
greippimehu	kasvaa	CYP3A4 inhibitio
karbamatsepiini	laskee	CYP3A4 ja CYP2B6 induktio
kokaiini	laskee	eliminaatio kasvaa
metronidatsoli, ketokonatsoli	kasvaa	CYP3A4 inhibitio
moklobemidi	kasvaa	CYP-inhibitio
mäkikuisma*	laskee	CYP3A4 induktio
rifampisiini	laskee	metabolia kasvaa
risperidoni	laskee	CYP3A4 induktio
sertraliini	kasvaa	CYP3A4 inhibitio
simetidiini*	kasvaa	CYP3A4 ja CYP1A2 inhibitio
siprofloksasiini*	kasvaa	metabolian inhibitio
tupakka	laskee	CYP1A2 induktio
verapamiili	kasvaa	CYP-inhibitio

* D-luokan interaktio

Metadonin farmakokineettisten ja farmakodynaamisten interaktioiden lopullinen merkitys on hyvin yksilöllinen ja kliinisesti tapauskohtainen (Ferrari ym. 2004). Interaktioita on kuvattu laajasti ja monipuolisesti Stewart B. Leavitt'n artikkelissa ”Methadone-Drug Interactions” (Addiction Treatment Forum, 2005), johon lukijaa kehoitetaan tutustumaan yksityiskohtaisemman tiedon saamiseksi.

3.7 Käytön laajuus

Metadonin hyvät farmakokineettiset ja -dynaamiset ominaisuudet ovat pitäneet yhdisteen edelleen käyttökelpoisena opioidikorvaushoidossa (WHO 2009). Se on kirjattu WHO:n ylläpitämälle perustarpeellisten lääkkeiden listalle vuonna 2005 yhdessä buprenorfiinin kanssa (WHO 2005). Metadonin sopivuus heroiniiriippuvaisten hoitoon osoitettiin ensimmäisen kerran tieteellisesti vuonna 1965 (Dole ja Nyswander). Nykykäytäntöihin suhteutettuna varhaiset kliiniset kokeet olivat monelta osin hyvin puutteellisia, mutta vuosikymmenten saatossa teho on pystytty todistamaan useissa laaja-alaisissa kokeissa (WHO 2009). Metadoni on edelleenkin Euroopan yleisimmin käytetty (70 % osuudella) opioidikorvaushoitovalmiste, mutta nykyään Suomessa yleisimmin käytetty on buprenorfiini (60 %) (EMCDDA 2009, Forsell ym 2010). Metadoni on myös yhä maailmanlaajuisesti edelleen tärkeä yhdiste erilaisten kiputilojen hoidossa. Nykyaikana käyttöä opioidikorvaushoidossa puolustaa edullinen hinta ja joissain tilanteissa parempi teho verrattuna buprenorfiiniin (WHO 2009). WHO:n (2009) mukaan metadonia tulisikin pitää ensisijaisena valmisteena opioidikorvaushoidossa ja buprenorfiinia toissijaisena. Toisaalta metadoni on toksisempi kuin buprenorfiini, jota vuorostaan ei pidetä kovin vaarallisena edes ei-toleranteille (Winstock ja Bell 2006). Buprenorfiinia injisoiville väärinkäyttäjille suositellaan ensisijaisesti metadonia opioidikorvaushoidossa (WHO 2009). Gibsonin ja Degenhardtin (2005) mukaan metadoniin liittyvä kuolleisuus opioidikorvaushoidossa on 2,7/1000 hoitojaksoa, kun vastaavasti buprenorfiinikuolleisuus vain 0,02/1000 hoitojaksoa. Metadoni on vaarallinen jopa kokeneille väärinkäyttäjille, sillä opioidien käyttötaun jälkeen heidän toleranssinsa on heikentynyt ja aiemmin käytetty annos voikin osoittautua tappavaksi (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Yliannostustapauksissa metadoni voidaan kumota opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla, mutta metadonin pitkstä puoliintumisajasta johtuen antagonistia tulee antaa toistuvasti (WHO 2009).

Suomessa metadonia on saatavilla huumausaineresepillä kivunhoitoon mutta korvaushoitoindikaatiolla toistaiseksi vain hoitolaitoksissa. WHO:n (2009) mukaan metadonin pitkä vaikutusaika vähentää kiinnostusta toistuvaan injisointiin. Metadonin nestemäistä lääkemuotoa pidetään ensisijaisena korvaushoidossa johtuen sen huonommasta sopivuudesta väärinkäytettäväksi (mm. valvonta helpompaa, laimeata pistettäväksi). Toisaalta, mikäli liuos on valmistettu esimerkiksi mehupohjaan, sen pitoisuus voi olla tuntematon ja täten vaarallista väärinkäyttäjälle (Parwatikar ja Knowles 1973). Kiinnostavan

näköinen tai hajuinen valmiste saattaisi myös lisätä lasten kiinnostusta valmistetta kohtaan kohtalokkain seurauksin. Kesällä 2009 Espoon ja Vantaan päihdehuolto aloitti metadonin laimentamisen mehuun väärinkäytön ja yliannostuskuolemien hillitsemiseksi (Mediuutiset 7.8.2009). Mehulaimennoksen vaikutuksista ei ole saatavilla tarkempia tietoja.

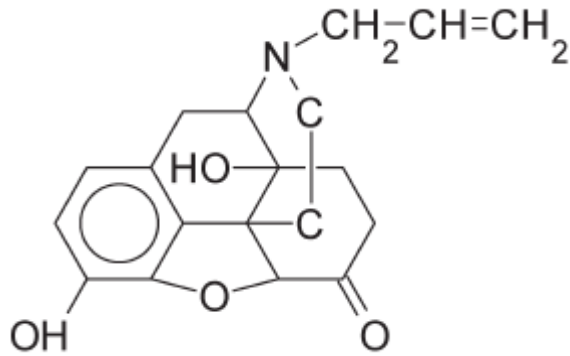
Suomessa opioidien väärinkäyttäjiä on arvioiden mukaan 4000 – 6000, ja he ovat usein sekakäyttäjiä (opioidien lisäksi mm. bentsodiatsepiinejä) (Hagelberg ja Pertovaara 2007, Uusi-Oukari 2007, Ruuth ja Väänänen 2009). Metadonin suonensisäistä käyttöä esiintyy useissa maissa (WHO 2009). Suomessa opioidien (mm. metadoni, buprenorfiini) pistämistä esiintyy jopa 84 % päihdehuollon asiakkaista (Ruuth ja Väänänen 2009). Metadonin väärinkäyttäjistä ei ole tarkkoja lukuja saatavilla. Maailmalla injisointiin on pyritty puuttumaan lääkeformuloinnin keinoin (erilaiset liuokset, geelit, tabletit), mutta myös yhdistämällä metadoni opioidiantagonistin kuten naloksonin kanssa muutamassa pienessä kliinisessä tutkimuksessa (Parwatikar ja Knowles 1973, Fudala ja Johnson 2006). Paras keino väärinkäytön vähentämiseksi on päiväannoksen saaminen kontrolloidusti hoitolaitokselta. Opioidikorvaushoidon avulla opioidiriippuvaisten mahdollisuutta ns. tavalliseen elämään (töissä käyminen, sosiaaliset suhteet) ja kuntoutumiseen pyritään parantamaan esimerkiksi järjestämällä hoito mahdollisimman lähellä potilaan asuinpaikkaa (STM asetus 33/2008). Korvaushoitoannoksen päivittäinen hakeminen voidaan kuitenkin kokea elämää rajoittavaksi ja hoitomyöntyvyyttä heikentäväksi, joten mahdollisuus kotiannosten saamiseksi tietyn edellytyksin on perusteltua. Toisaalta valvotusti annetut päiväannokset päätyvät katukauppaan tai väärinkäytettäväksi kotiannoksia epätodennäköisemmin (WHO 2009).

4 NALOKSONI

Naloksoni eli N-allyyli-noroksimorfoni on puolisynteettinen morfiinin johdos (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Sitä on käytetty lähinnä terveyskeskuksissa ja sairaaloissa hoidettaessa opioidiyliannostustapauksia, mutta nykyään myös opioidivalmisteiden (oksikodoni, buprenorfiini) kanssa ehkäisemään ummetusta tai väärinkäyttöä (Pharmaca Fennica 2011). Suomessa naloksoniliuos (Naloxon B. Braun® 0,4 mg/ml) on reseptivalmiste, mutta depottabletti- sekä resoriblettimuodossa olevat yhdistelmävalmisteet vaativat joko huumereseptin (Targiniq®) tai alkuperäisen reseptin (Suboxone®) (Pharmaca Fennica 2011). Opioidimyrkytystapauksissa naloksonia annetaan suonensisäisesti tarvittaessa useita kertoja kasvavin annoksin (Käypä hoito 2006). Naloksonia voidaan myös pistää lihakseen tai antaa ihonalaisesti (Hoffman ym. 2007, WHO 2009).

4.1 Farmakodynamiikka

Naloksonin rakennekaava on esitetty kuvassa 3. Naloksoni on puhdas opioidiantagonisti, joka sitoutuu ensisijaisesti μ -reseptoriin, mutta runsaasti myös δ - ja κ -reseptoreihin (taulukko 3) (Hagelberg ja Pertovaara 2007, Hoffman ym. 2007). Naloksoni kilpailee reseptorisitoutumisesta muiden opioidien kanssa ja kykenee syrjäyttämään sekä opioidiagonistit että osittaisagonistit johtuen suuresta reseptoriaffiniteetistaan (Nadstawek ym. 2008, Pharmaca Fennica 2011). Tarvittavan naloksonin määrä riippuu mm. agonistien reseptoriaffiniteetista: esimerkiksi tiukasti reseptoriin sitoutuvan buprenorfiinin vaikutus kyetään kumoamaan vain suurella naloksoniannoksella (Inturrisi 2002, Winstock ja Bell 2006). Huolimatta naloksonin käytöstä useiden vuosikymmenten ajan, ei kunnollisia annosvaste-tutkimuksia ole tehty (Dowling ym. 2008). Toisaalta olisi epäeettistä tehdä kaksoissokkoutettu tutkimus henkeä uhkaavissa opioidimyrkytystilanteissa.



Kuva 3. Naloksonin rakennekaava (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Naloksonilla ei ilmeisesti ole kliinisesti merkittäviä farmakologisia vaikutuksia tavallisilla annoksilla (esimerkiksi 0,4 milligrammaa lihakseen pistettynä) ilman taustalla olevaa muiden opioidien agonistista tai osittaisagonistista vaikutusta (WHO 2009, Pharmaca Fennica 2011). Korkeina annoksina (0,3 – 4 mg/kg) se saattaa aiheuttaa epäspesifisiä haittavaikutuksia, kuten puhevaikeuksia tai uneliaisuutta (Meredith ym. 1993, Hagelberg ja Pertovaara 2007, Pharmaca Fennica 2011). Opioidiagonistien kaltaisia vaikutuksia ei kuitenkaan pitäisi ilmetä (Meredith ym. 1993, Hagelberg ja Pertovaara 2007). Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan naloksonilla on mm. jonkin verran aktiivisuutta GABA-antagonistina, minkä lisäksi se estää lipolyysiä ja lisää vapaan tryptofaanin määrää verenkierrossa (Meredith ym. 1993). Toisaalta ihmisillä erittäin pieni annos naloksonia (0,25 mikrog/kg/h) saattaa jopa tehostaa opioidianalgesiaa sekä keskushermoston että myös periferian kautta (Hawkes ym. 2001, Hoffman ym. 2007). Tällaiset annokset voivat hidastaa tai jopa estää opioiditoleranssin kehittymistä (Hoffman ym. 2007). Kiputiloissa annettuna se voi kuitenkin estää endogeenisten opioidien toimintaa ja täten vähentää niiden kipua lievittävää vaikutusta (Sauro ja Greenberg 2005). Naloksonilla ei ole opioideille tyypillistä väärinkäyttöpotentiaalia, sillä se ei aiheuta riippuvuutta eikä sitä kohtaan kehity toleranssia (Jasinski ym. 1967, Pharmaca Fennica 2011).

4.2 Farmakokinetiikka

4.2.1 Imeytyminen

Annos-vasteen ohella myös naloksonin yksityiskohtainen farmakokinetiikka on epäselvä (Dowling ym. 2008). Yleisellä tasolla lasten ja aikuisten farmakokinetiikan arvellaan olevan toisiaan vastaava (Meredith ym. 1993). Naloksonin tiedetään imeytyvän suolistosta hyvin mutta käyvän läpi erittäin merkittävän ensikierron metabolian (Hoffman ym. 2007, WHO 2009). Suun kautta otetun naloksonin hyötyosuuden arvellaan olevan alle 2 % (Kanaan ym. 2009). Kielenalaisesti tai intranasalisesti otettuna osuus on arviolta hieman suurempi (3 – 10 % ja 4 %) (Winstock ja Bell 2006, Dowling ym. 2008). Pakaralihakseen pistettynä hyötyosuus on selkeästi parempi (35 %) mutta imeytyminen on samalla myös hitaampaa (Dowling ym. 2008). Naloksonia käytetään pääasiassa suonensisäisesti tai lihakseen pistettynä (WHO 2009).

4.2.2 Jakautuminen

Naloksonin jakautumista kuvataan usein 2-tilamallilla, jossa on nopea jakautumisvaihe ja hidas eliminaatiovaihe (Meredith ym. 1993). Tosin myös 3-tilamallia on ehdotettu (Dowling ym. 2008). Naloksonin nopeaksi jakautumisvaiheeksi on ehdotettu 4 minuuttia (Berkowitz 1976). Hitaampi eliminaatiovaihe on vastaavasti noin 64 minuuttia (Berkowitz 1976, Meredith ym. 1993). Näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa noin 3,65 l/kg vaihdellen eri henkilöillä 1,4 – 7,1 l/kg välillä (Meredith ym. 1993). Myös keskimääräistä arviota 2 l/kg on esitetty (Pharmaca Fennica 2011). Nopean jakautumisvaiheen aikana naloksoni katoaa seerumista noin 15 – 20 minuutin kuluessa antamisesta (Dowling ym. 2008). Suoneen annettuna vaikutukset voidaan todeta muutaman minuutin kuluessa, ja niiden voimakkuuden arvellaan olevan suurimmillaan noin 30 minuutin kuluttua (Meredith ym. 1993, Pharmaca Fennica 2011). Vaikutus kestää arviolta 20 minuutista 4 tuntiin riippuen hyvin monista tekijöistä (mm. annos, antoreitti, taustalla oleva agonisti) (Hoffman ym. 2007, Pharmaca Fennica 2011). Lihakseen annettuna jakautuminen on hitaampaa, joten verestä voidaan havaita pitoisuuksia useiden tuntien ajan (Dowling ym. 2008). Tosin reseptoritasolla vaikutus jatkuu pidempään johtuen suuresta reseptoriaffiniteetistä (WHO 2009). Taulukkoon 7 on koottu naloksonin vaikutuksen alkamiseen kuluva aika riippuen sen antoreitistä.

Taulukko 7. Naloksonin vaikutuksen alkaminen Hoffman ym. (2007)* mukaan.

Antoreitti	Vaikutuksen alkaminen (min)
Suonensisäisesti	1 – 2
Ihonalaisesti	5,5
Kielenalaisesti	0,5
Intranasaalisesti	3 – 4
Nesteinhalaatio	5
Lihakseen pistettynä	ei tarkkaa tutkimustietoa**

* Tulokset eivät ole täysin yhteneviä eri kinetiikkatutkimusten kesken

** Tosin esimerkiksi Dowling ym. (2008) esittää huippupitoisuutta 12 minuutin kuluessa pakaralihakseen antamisesta

Naloksoni on erittäin lipofiilinen, ja se kykenee läpäisemään veri-aivoesteen (Meredith ym. 1993, Pharmaca Fennica 2011). Tämä selittää nopean jakautumisvaiheen (Berkowitz 1976). Se läpäisee myös istukan, mutta äidinmaitoon jakautumista ei tiedetä (Pharmaca Fennica 2011). Plasman proteiineihin sitoutuu vain 54 %, mikä on annoksesta riippumatonta (välillä 9 – 2500 ng/ml) (Meredith ym. 1993). Toisen arvion mukaan sitoutumisaste on välillä 32 – 45 % (Pharmaca Fennica 2011). Albumiini on tärkein plasmaproteiinin sitoutumiskohde (Asali ja Brown 1984). Sitoutumista tapahtuu myös α_1 -AG-proteiiniin ja β -lipoproteiineihin. Oletettavasti muitakin kohteita on olemassa. Elimistöön varastoitumista ei ilmeisesti tapahdu kliinisesti merkittävässä määrin, sillä naloksonia pidetään profiililtaan turvallisena, minkä lisäksi sen puoliintumisaika on lyhyt.

4.2.3 Metabolia

Enteraalisesti otettuna naloksonin ensikierron metabolia on jopa 97 % (Meredith ym. 1993, Therapeutic Goods Administration 2010). Se metaboloituu nopeasti maksassa konjugoitumalla glukuronihappoon UDP-glukuronyylitransferaasin välityksellä, ja tärkein metaboliitti on täten naloksoni-3-glukuronidi (Meredith ym. 1993, Pharmaca Fennica 2011). Muita metaboliitteja (7,8-dihydro-14-hydroxy-normorphine, N-allyl-7,8-dihydro-14-hydroxy-normorphine) voidaan myös havaita (Meredith ym. 1993). Eläinkokeiden perusteella metaboliassa mukana olevia, mutta vähemmän tärkeitä entsyymejä ovat 3 α -hydroksisteroidi dehydrogenaasi ja CYP3A4 (Therapeutic Goods Administration 2010). Osa metaboliiteista on heikkoja μ -reseptorin agonisteja, mutta niitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä johtuen niiden pienestä määrästä. Päämetaboliitilla on naloksoniin verrattuna arviolta 400 kertaa pienempi affiniteetti μ -reseptoreihin (Therapeutic Goods Administration 2010).

Erään arvion mukaan naloksonin kokonaispuhdistuma eli tässä tapauksessa maksapuhdistuma on noin 22 ml/min/kg (Pharmaca Fennica 2011). Keskipaikea ja vaikea maksan vajaatoiminta altistaa jopa 100-kertaisille plasman naloksonipitoisuuksille (Therapeutic Goods Administration 2010). Munuaisten vajaatoiminta kasvattaa naloksonin ja sen päämetaboliitin pitoisuutta veressä, mutta tällä ei liene merkittävää vaikutusta naloksonin annosteluun (Meredith ym. 1993, Therapeutic Goods Administration 2010). Parenteraalisesti annettuna puoliintumisaika vaihtelee lähteestä riippuen noin 30 – 90 minuutin välillä (Winstock ja Bell 2006, Hoffman ym. 2007, Downing ym. 2008, WHO 2009). Vastasyntyneillä puoliintumisaika on noin 2 – 3 kertaa pidempi kuin aikuisilla (Hoffman ym. 2007).

4.2.4 Erittyminen

Naloksonin metaboliitit erittyvät virtsaan (Pharmaca Fennica 2011). Suonensisäisesti annettuna 70 % annoksesta voidaan havaita virtsassa pääasiassa glukuronidi-metaboliittina (Meredith ym. 1993). Myös muita metaboliitteja on havaittavissa pienempiä määriä.

4.3 Keskeisimmät indikaatiot

4.3.1 Opioidi-intoksikaatio

Puhtaana opioidiantagonistina naloksonin keskeinen indikaatio on vuosikymmenten ajan ollut akuutin opioidi-intoksikaation hoito (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Näyttö tehosta perustuu ensisijaisesti käytännön kokemukseen (Käypä hoito 2006). Tarkkaa annostusta ei ole mahdollista määritellä, sillä esimerkiksi taustalla olevan opioidiantagonistin farmakologiset ominaisuudet ja annostus vaikuttavat tarvittavan naloksoniannoksen suuruuteen (Meredith ym. 1993, Luurila 2008). Suuntaa-antavana arviona voitaisiin pitää Kaufmanin työryhmän (1981) tekemää tutkimusta, jonka mukaan 550 mikrogrammaa naloksonia heikentää 20 milligramman morfiiniannoksen vastaamaan vain 4 milligramman annosta. Työryhmä korostaa, että tutkimuksen perusteella ei voida luotettavasti arvioida, millainen annos-vaste olisi pitkävaikutteisten opioidien kuten metadonin tai voimakkaan opioiditoleranssin omaavien henkilöiden kohdalla. Erään arvion mukaan 0,4 milligrammaa naloksonia suonensisäisesti riittää kumoamaan useimpien opioidien aiheuttaman hengityslaman ja on sopiva aloitusannos ei-toleranteille (Hoffman ym. 2007). Toleranssia omaaville tämä saattaa aiheuttaa vieroitusoireita, joten heille annokseksi suositellaan 0,05 milligrammaa suonensisäisesti. Jos vaikutus ei ole riittävä, annos voidaan toistaa ja suurentaa asteittain (0,4 mg, 2 mg, 10 mg) muutaman minuutin kuluttua. Suomalaisen Akuuttihoito-oppaan (Luurila 2008) mukaan kerta-annos on 0,1 – 0,4 mg suonensisäisesti tai 0,2 – 0,4 mg lihakseen pistettynä. Tarvittaessa annos voi olla suurempikin nopeamman vaikutuksen aikaansaamiseksi. Suonensisäinen annos voidaan uusia 2 – 3 minuutin välein kokonaisannoksen ollessa 10 mg. Naloksonihoitoa voidaan ylläpitää infuusion avulla. Opioidiriippuvaisille naloksonia tulisi antaa varovasti, esimerkiksi 0,1 mg suonensisäisesti muutaman minuutin välein. Potilaan herätessä suositellaan antamaan 0,4 mg ihonalaisesti vaikutusajan pidentämiseksi. WHO:n (2009) ohjeistus on samankaltainen: esimerkiksi heroiiniyliannostuksissa 0,4 mg annos lihakseen tai 0,8 mg annos ihonalaisesti annettuna on riittävä. Annos voidaan toistaa muutaman minuutin kuluttua. Riittävä hengitystoiminta palautuu usein 30 sekunnin kuluessa. Mikäli suoniytteys on olemassa, pieniä 0,1 mg annoksia voidaan antaa toistuvasti kunnes hengitystaajuus on riittävä.

Opioidi-intoksikaation hoidossa keskeisintä on turvata hengityksen toimivuus (Hoffman ym. 2007). Pyrkimyksenä ei välttämättä ole täydellinen virkoaminen, sillä vieroitusoireinen potilas voi olla käytökseltään hyvin arvaamaton ja täten uhka hoitohenkilökunnalle (mm. väkivaltaisuus) tai hän voi haluta lähteä pois hoitopaikastaan (Clarke ym. 2005, Käypä hoito 2006, Hoffman ym. 2007, WHO 2009). Jälkimmäisissä tilanteissa voi olla järkevää antaa myös lihaksensisäinen kerta-annos suonensisäisen annoksen antamisen yhteydessä, sillä niin voitaisiin turvata naloksonin riittävän pitkä (4 tuntia) vaikutusaika (Meredith ym. 1993, Dowling ym. 2008). Suuria, yli 2 mg aloitusannoksia tulee välttää, sillä vieroitusoireiden ilmaantuminen voi aiheuttaa oksentelua ja oksennuksen aspiraatiota vaarallisin seurauksin (WHO 2009). Erittäin suuret (yli 10 mg) annokset saattavat olla jopa henkeä uhkaavia. Tiukasti reseptoriin sitoutuvan buprenorfiinin yliannostusta hoidettaessa voidaan toisaalta tarvita jopa 35 milligramman naloksoniannosta (Käypä hoito 2006). Opioidiriippuvuus ja korkea toleranssi herkistävät antagonistisille vaikutuksille (Hawkes ym. 2001).

Hyvin pitkävaikutteisen agonistin, kuten metadonin, kohdalla naloksonin vaikutusaika ei välttämättä ole riittävän pitkä, joten vaikutuksen ylläpitäminen vaatii jatkuvaa suonensisäistä infuusiota tai toistuvia kerta-annoksia (Käypä hoito 2006). Naloksonin lyhyttä puoliintumisaikaa voidaan pitää ongelmana opioidi-intoksikaatioiden hoidossa. Lisäksi päihteitä suonensisäisesti käyttävien verisuonten kanylointi voi olla haasteellista etenkin kiireellisissä tapauksissa (Clarke ym. 2005, Dowling ym. 2008). Toisaalta esimerkiksi intranasaalinen annostelu on mahdollista ja turvallista, mutta harvemmin käytetty antotapa. Opioidi-intoksikaation hoidossa on hyvä muistaa, että muiden kuin opioidireseptorien kautta ilmenevät vaikutukset eivät kumoudu (Hoffman ym. 2007). Tällä on merkitystä hoidettaessa sekakäyttäjien intoksikaatiota.

Jonkin verran on olemassa kokeiluja naloksonin kotiannosten jakamisesta opioidien väärinkäyttäjille ja heidän läheisilleen (Strang ym. 2008). Usein yliannostus tapahtuu vahingossa käyttäjän kotona muiden ihmisten läsnäollessa. Paikalla olevat henkilöt eivät välttämättä halua kutsua apua, sillä he saattavat pelätä joutuvansa tekemisiin virkavallan kanssa (Baca ja Grant 2005). Hoidon viivästyminen tai puute saattaa johtaa yliannostuksen ottaneen kuolemaan. Tällaisessa tilanteessa kotinaloksoniannoksen antaminen toimisi ensihoitona ja vähentäisi kuolemanriskiä. Alustavat tutkimustulokset kotiannosten jakamisesta ovat olleet positiivisia, mutta tuloksia ei voida vielä yleistää (Baca ja Grant 2005, Strang ym. 2008).

4.3.2 Opioidiummetus ja kutina

Suun kautta otettuna naloksonilla voidaan vähentää opioidihoidon aiheuttamaa ummetusta (Pharmaca Fennica 2011). Se vähentää opioidien suolivaikutusta sitoutumalla suolen seinämissä oleviin opioidireseptoreihin. Lääke tulisi ottaa yhdessä opioidiagonistin kanssa riittävän vaikutuksen aikaansaamiseksi. Kaupallisessa opioidivalmisteesta (Targiniq®) naloksonihydrokloridia on 5 – 10 milligrammaa (Pharmaca Fennica 2011). Naloksoni vapautuu valmisteesta hitaasti yhdessä agonistin kanssa tasaisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Kliinisesti vaikutus ilmenee parantuneena suolentoimintana, mutta myös ripulia voi ilmetä etenkin hoidon alussa. Naloksoniannoksen suurentuessa riski vieroitusoireiden ilmaantumiselle kasvaa (Hawkes ym. 2001).

Naloksoni pystyy estämään opioidien aiheuttamaa kutinaa. Opioidien aiheuttama kutina on tunnettu haittavaikutus, mutta sen syntymekanismi on vielä epäselvä. Kutina voi johtua histamiinin vapautumisesta, mutta mahdollisesti myös suorasta hermosoluvaikutuksesta (Kalso ym. 2009). Erityisesti spinaalisesti (yleisyys jopa 10 – 90 %) ja laskimoon annettuna kutina on yleisempää kuin suun kautta otettuna (yleisyys vain 1 %) (Twycross 2003, Hagelberg ja Pertovaara 2007). On epäselvää, miksi antihistamiinit eivät lievitä oireita merkittävästi, kun taas naloksonista on selkeää apua (Twycross 2003). Syynä saattaa olla μ -opioidireseptoriaktivaation aiheuttama reaktio, jota vuorostaan κ -opioidireseptoriaktivaatio ehkäisee yhdessä μ -reseptori-inhibiition kanssa (Twycross 2003, Butler ja Lund 2010). Ihon mast-solujen ja niistä vapautuvan histamiinin merkitys opioidien aiheuttamassa kutinassa on joka tapauksessa kyseenalaistettu (Twycross 2003). Kliininen käyttö vaikuttaisi olevan kokemukseen perustuvaa, eikä ainakaan Suomessa myyntiluvan saaneiden naloksonivalmisteiden kohdalla mainita indikaationa opioidien aiheuttaman kutinan hoitoa (Pharmaca Fennica 2011).

4.3.3 Muut indikaatiot

Naloksoni sopii käytettäväksi intoksikaatiotiloissa erotusdiagnoosin tekemiseen (Pharmaca Fennica 2011). Se ei aiheuta euforiaa eikä pahenna myrkytystä. Naloksonin avulla voidaan selvittää opioidien osallisuus sekamyrkytystapauksissa, sillä se kumoaa vain opioidien aiheuttaman keskushermostolaman. Naloksonin tehosta esimerkiksi bentsodiatsepiinimyrkytyksissä on olemassa jokseenkin ristiriitaisia tuloksia (Meredith ym. 1993, Hoffman ym. 2007). Mahdollinen teho bentsodiatsepiinimyrkytysten hoidossa antaisi viitteitä endogeenisten opioidien osallisuudesta myrkytystilaan. Erotusdiagnoosin tekoon käytetty annostus noudattaa opioidi-intoksikaation hoidossa käytettäviä suosituksia.

Ennen alkoholiriippuvuuden hoitoa opioidiantagonisti naltreksonilla (Naltrexone vitaflo®) suositellaan tehtäväksi ns. naloksonikoe, jonka avulla selvitetään, onko hoidettavan elimistössä opioideja (Pharmaca Fennica 2011). Koe tehdään suonensisäisesti annetulla naloksonilla (yhteensä 0,6 mg), sillä naloksonin mahdollisesti aiheuttamat opioidivieroitusoireet ovat lyhytkestoisempia kuin naltreksonin aiheuttamat. Mikäli testin tulos on positiivinen, naltreksonin antoa joudutaan siirtämään myöhempään ajankohtaan.

Mikäli äiti on käyttänyt opioideja raskauden loppuvaiheessa esimerkiksi kivunlievitykseen tai päihteenä, naloksonin antaminen vastasyntyneelle saattaa parantaa keuhkoventilaatiota, mutta se voi samalla aiheuttaa vieroitusoireita (McGuire ja Fowlie 2008). Puutteellisten tutkimusten vuoksi mahdollinen hyöty-haittasuhde on kuitenkin vielä selvittämättä.

4.4 Haittavaikutukset ja hoidon vasta-aiheet

Naloksonilla on erittäin turvallinen vaikutusprofiili, etenkin jos sitä käytetään suositusten mukaisina annoksina ja annostusta muutetaan potilaan kliinisen tilan perusteella (Hoffman ym. 2007). Yliannostuksen saaminen suun kautta vahingossa tai tahallaan on harvinaista, sillä imeytyminen on olematonta. Laskimoon annettuna jopa 10 mg kerta-annokset eivät aiheuta haittavaikutuksia tai muutoksia laboratorioarvoihin (Pharmaca Fennica 2011).

Kliinisesti oleellisin haittavaikutus on opioidiriippuvaisten vieroitusoireiden ilmaantuminen (Meredith ym. 1993). Muut haitalliset vaikutukset ovat hyvin harvinaisia. Naloksonin antamiseen on liitetty keuhkoödeemaa, rytmihäiriöitä ja keuhkovaurioita (Hoffman ym. 2007, Hagelberg ja Pertovaara 2007). Toisaalta opioidit aiheuttavat itsessään mm. hengityslamaa, joten naloksoni voi vain tuoda esille potilaan normaalin fysiologisen tilan kumotessaan opioidien vaikutukset. Haittavaikutukset voivat myös olla lähtöisin opioididiagonistista (Meredith ym. 1993, Clarke ym. 2005). Mikäli potilaalla on voimakas opioidiriippuvuus, naloksonin antaminen saattaa aiheuttaa deliriumin (Hoffman ym. 2007). Hyvin suuret naloksoniannokset (0,3 – 4 mg/kg, antoreittiä ei ilmoitettu) saattavat aiheuttaa annosriippuvaisesti puhevaikeuksia ja muistihäiriöitä (Meredith ym. 1993). Clarken ym. (2005) mukaan 2 – 4 mg/kg annokset (antoreittiä ei ilmoitettu) aiheuttavat käyttäytymismuutoksia, hikoilua ja haukottelua useiden tuntien ajan. Tällaisilla annoksilla voidaan havaita nousua verenpaineessa ja hengitystiheydessä sekä kortisoli- ja kasvuhormonipitoisuuksien nousua (Meredith ym. 1993). Tällöin naloksoni mahdollisesti estää endogeenisten opioidien osallistumisen elintoimintojen normaaliin säätelyyn. Toisaalta eräiden tutkimusten mukaan opioideja käyttämättömille 5,4 mg/kg bolusannokset tai 4 mg/kg/h infuusiot eivät ole välttämättä aiheuttaneet minkäänlaisia haittavaikutuksia (Clarke ym. 2005).

Pharmaca Fennican (2011) mukaan naloksonia sisältävän Naloxon B. Braun® 0.4 mg/ml injektioliuoksen yleiset ja hyvin yleiset haittavaikutukset ovat:

- Hyvin yleinen: pahoinvointi
- Yleinen: takykardia, heitehuimaus, päänsärky, hypo- tai hypertensio, oksentelu.

On hyvä muistaa, että edellä mainitut haittavaikutukset voivat johtua opioidien vieroitusoireiden ilmaantumisesta, eivätkä varsinaisesti itse naloksonista. Esimerkiksi Bacan ja Grantin (2005) mukaan tutkimustuloksia naloksonin kyvystä aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia on olemassa, mutta useat tutkijat pitävät niitä muun kuin naloksonin aiheuttamina.

Naloksonin soveltuvuudesta käytettäväksi raskauden aikana on vain vähän kliinistä tietoa (Pharmaca Fennica 2011). Eläinkokeiden perusteella yhdiste on lievästi toksinen. Erittymistä äidinmaitoon ei tiedetä. Yhdistettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana tai

imetettäessä, ellei se ole aivan välttämätöntä, kuten yliannostustapauksissa. Käytännössä raskaana olevat siirretään naloksonia sisältävästä yhdistelmävalmisteesta (Suboxone®) saamaan vain buprenorfiinia (Subutex®).

4.5 Yhteisvaikutukset

4.5.1 Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Naloksonin farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on vähän, ja ne voidaan luokitella seuraavasti:

1. Opioidiagonistit
2. Opioidiosittaisagonistit
3. Opioidiantagonistit.

Naloksonin pääasiallinen käyttötarkoitus eli opioidi-intoksikaation hoito perustuu farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen aikaansaamiseen (Pharmaca Fennica 2011). Tällöin antagonistisesti vaikuttava naloksoni syrjäyttää agonistisen tai osittaisagonistisen opioidin opioidireseptorista ja kumoaa opioidivaikutukset. Periaatteessa yhteiskäyttö muiden opioidiantagonistien kanssa tehostaa kokonaisopioidiantagonistista vaikutusta, mutta tällä ei liene kliinistä merkitystä.

Yhteisvaikutuksesta alkoholin kanssa ei ole varmuutta, mutta alkoholi saattaa hidastaa naloksonin vaikutusnopeutta (Pharmaca Fennica 2011). Barbituraattien tai muiden rauhoittavien yhdisteiden kanssa yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan pitäisi olla. Yksittäistapauksessa naloksoni on aiheuttanut haloperidolia saaneelle extrapyramidaalioireita (SFINX 2010). Mekanismi on toistaiseksi tuntematon, ja yhteisvaikutuksen vakavuudeksi on merkitty B1. Myös hypertensiota on kuvattu, kun klonidiiniyliannostuksen saaneille potilaille annettiin naloksonia (Pharmaca Fennica 2011).

4.5.2 Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Naloksonin metaboliaan vaikuttavat yhdisteet voivat muuttaa sen tehoa, mutta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia on vähän. SFINX-lääkeinteraktiotietokannan (2010) mukaan tällainen interaktio on ritonaviiri-tipranaviirikombinaatio. Yhteiskäytössä naloksonin pitoisuudessa plasmassa on havaittavissa lievää (20 %) laskua, joskin annosmuutokselle tuskin on tarvetta. Mekanismi on toistaiseksi tuntematon, ja yhteisvaikutuksen vakavuudeksi on merkitty A3.

Proteiinisitoutumiseen liittyvät interaktiot ovat epätodennäköisiä johtuen naloksonin matalasta sitoutumisasteesta (54 %) plasman proteiineihin (Meredith ym. 1993). Naloksoni ei myöskään inhiboi merkittävimpiä CYP-entsyymejä, joten muiden valmisteiden metaboliaan vaikuttaminen on epätodennäköistä (Therapeutic Goods Administration 2010).

4.6 Käytön laajuus

Naloksonin merkitys erityisesti opioidimyrkytyksien hoidossa on kiistan, ja yhdiste mainitaan useimmissa opioidien yliannostushoitoa käsittelevissä lähdeeteoksissa (mm. Luurila 2008, WHO 2009). Naloksonin kliininen käyttö vaikuttaisi pohjautuvan enemmänkin käytännön kokemukseen kuin tieteellisiin tutkimuksiin (Clarke ym. 2005). Täydellisenä opioidiantagonistina sen teho useimpiin opioidimyrkytyksiin on erittäin hyvä. Myös turvallisuusprofiilia voidaan pitää hyvänä noudatettaessa yleisiä annostussuosituksia. Pidempivaikutteisten ja suun kautta imeytyvien opioidiantagonistien kuten naltreksonin käyttö Suomessa ei ole syrjäyttänyt naloksonia. Toisaalta vaikeissa myrkytystiloissa lääkkeen antaminen suun kautta lienee mahdotonta, eikä pitkä vaikutusaika ole aina toivottu ominaisuus (katso kohta 4.3.3 Muut indikaatiot)

5 NALOKSONIN LISÄÄMINEN LÄÄKEVALMISTEISIIN

Yhdistelmä lääkevalmisteiden suosiossa on havaittavissa kasvua (Kaiser Health News 2007). Yhdistelmävalmisteiden avulla pyritään esimerkiksi vähentämään otettavien tablettien kappalemäärää tai vähentämään lääkehoitoon liittyviä haittoja ja riskejä (Winstock ja Bell 2006). Toisaalta alkuperäisvalmisteiden umpeutuvat patentit ajavat lääkeyhtiöitä pidentämään yhdisteensä elinkaaria (Kaiser Health News 2007). Erilaisten naloksonia sisältävien yhdistelmävalmisteiden tutkiminen vaikuttaisi lisääntyneen 2000-luvulla, vaikkakin ensimmäisiä kokeita ko. yhdistelmävalmisteista on tehty jo yli 40 vuotta sitten. Taulukkoon 8 on koottu Suomessa tai muualla maailmassa myyntiluvan saaneet naloksonia sisältävät yhdistelmävalmisteet.

Taulukko 8. Myyntiluvan saaneet naloksonia sisältävät yhdistelmävalmisteet (Fudala ja Johnson 2006, Leri 2008, Pharmaca Fennica 2011).

Kauppanimi	Indikaatio	Ensisijaisesti vaikuttava aine	Naloksonin merkitys	Myyntilupa Suomessa
Suboxone®	opioidikorvaushoito	buprenorfiini	injisoinnin estäminen	kyllä
Talwin NX®	keskivaikean ja vaikean kivun hoito	ja pentatsosiini	injisoinnin estäminen	ei
Valoron N®	keskivaikean ja vaikean kivun hoito	ja tilidiini	injisoinnin estäminen	ei
Targiniq®	vaikean kivun hoito	oksikodoni	suolilaman estäminen	kyllä

Taulukossa 8 mainittujen yhdistelmävalmisteiden lisäksi PubMedissä tehdyn haun (24.11.2010, hakusanoina mm. ”naloxone combination” rajattuna englanninkielisiin ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin) perusteella tutkimuksia on tehty useiden muiden lääkeaineiden, kuten morfiinin, kodeiinin ja fentanyylin, kanssa. Yhdistelmä lääkevalmisteet peroraalisesti vaikuttavan naloksonin sukulaisen naltreksonin kanssa vaikuttaisivat olevan aktiivisen tutkimuksen kohteena (Katz 2008).

Tässä luvussa esitellään lyhyesti taulukossa 8 mainitut yhdistelmävalmisteet sekä syvällisesti analysoidaan metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen soveltuvuutta kliiniseen käyttöön aikaisempien tutkimusten pohjalta.

5.1 Buprenorfiini

Vuonna 1991 buprenorfiini-naloksoniyhdistelmävalmiste (0,2 milligrammaa / 0,164 milligrammaa tabletti) (Temgesic NX®) sai myyntiluvan Uudessa-Seelannissa (Fudala ja Johnson 2006). Sen tarkoitus oli vähentää buprenorfiinin suonensisäistä käyttöä, mutta hyöty oli rajallista. Valmiste vedettiin pois markkinoilta vuonna 2001 johtuen taloudellisista syistä.

Buprenorfiini-naloksoniyhdistelmävalmiste (Suboxone®) sai myyntiluvan USA:ssa 2002 ja Euroopassa vuonna 2006. Nykyään sitä käytetään opioidikorvaushoidossa EU:n lisäksi ainakin 5 maassa (Simojoki ym. 2008). Valmisteen buprenorfiini-naloksonisuhde on 4:1, ja vahvuudet ovat 2 mg / 0,5 mg sekä 8 mg / 2 mg (WHO 2009). Naloksonilisän tarkoituksena on hillitä alkuperäiseen valmisteeseen (Subutex®) liittynyttä suonensisäistä käyttöä (Winstock ja Bell 2006). Naloksonin huonosta hyötyosuudesta johtuen sillä ei oleteta olevan kliinistä vaikutusta sublinguaalisesti käytettynä (WHO 2009). Se ei myöskään vaikuta buprenorfiinin imeytymiseen (Winstock ja Bell 2006). Suonensisäisesti käytettynä antagonistisesti vaikuttava naloksoni kuitenkin estää buprenorfiinin vaikutuksen sekä aiheuttaa vieroitusoireita ja täten hillitsee väärinkäyttöä. Strainin työryhmän (2004) tekemän tutkimuksen (n=10) mukaan buprenorfiinin sublinguaalinen hyötyosuus on suurempi yhdistelmävalmisteessa (Suboxone®) kuin pelkkää buprenorfiinia sisältävässä valmisteessa (Subutex®). Syyksi tutkijat epäilivät joko yhdistelmävalmisteen erilaista rakennetta tai naloksonin kykyä jollain tapaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä.

Yhdistelmävalmisteen suonensisäinen väärinkäyttö aiheuttaa herkimmin vieroitusoireita voimakkaasti opioideista riippuvaisille (Medelson ja Jones 2003). Mahdollisesti ilmaantuvia vieroitusoireita ei tutkimuksessa pidetty vaarallisina. Naloksonin mukana oleminen hidastaa opioidivaikutuksen ilmaantumista ja vähentää sen voimakkuutta. Simojoen työryhmän (2008) mukaan buprenorfiinin ja yhdistelmävalmisteen haittavaikutukset ovat samanlaiset. Heidän tutkimuksensa mukaan yhdistelmävalmiste on korvaushoidossa käytettynä turvallisempi kuin pelkkä buprenorfiini, sillä yhdistelmävalmiste soveltuu huonommin väärinkäytettäväksi eikä

muiden opioidien laitton käyttö vaikuttaisi lisääntyvän. Yhdistelmävalmisteen väärinkäyttömahdollisuus ei kuitenkaan poistu, sillä esimerkiksi opioidivieroitusoireita kokeva henkilö voi lievittää oireita valmistetta injisoimalla (Winstock ja Bell 2006). Myös joillekin käyttäjäryhmille se voi aiheuttaa euforiaa. Tämä johtuu buprenorfiinin ja naloksonin samansuuruisesta affiniteetista μ -reseptoriin, jolloin buprenorfiini aiheuttaa pääasiallisen vasteen johtuen sen suuremmasta määrästä valmisteessa (WHO 2009).

Näistä syistä johtuen yhdistelmävalmiste ei ole toiminut täysin toivotulla tavalla. Esimerkiksi Malesiassa yhdistelmävalmistetta injisoitiin edelleenkin, eivätkä koetut vieroitusoireet vähentäneet suonensisäistä käyttöä (Bruce ym. 2009). Brucen työryhmän (2009) mukaan osa yhdistelmävalmistetta injisoivista käyttäjistä ei ilmeisestikään saa ollenkaan vieroitusoireita. Katzin (2008) mukaan buprenorfiini-naloksonivalmistetta käsittelevien tutkimusten tulokset ovat vielä jossain määrin ristiriitaiset. WHO:n (2009) mukaan yhdistelmävalmisteen tehokkuudesta ei ole vieläkään riittävästi näyttöä.

Suomessa opioidikorvaushoidossa käytetystä buprenorfiinista yli 80 % on Suboxonea®, sillä Subutex® ei ole enää myyntiluvallinen valmiste Suomessa (Ruuth ja Väänänen 2009, Pharmaca Fennica 2011). Forsellin työryhmän (2010) mukaan pelkän buprenorfiinin käyttö rajoittuu enää vain muutamiin yksittäistapauksiin, kuten raskaana oleviin. Buprenorfiini-naloksoniyhdistelmävalmisteen mahdollistamien hoitomahdollisuuksien (mm. kotiannokset) hyödyn arviointi on mahdollista vasta, kun hoidot ovat laajemmassa käytössä (Winstock ja Bell 2006). Suomessa arviolta 60 % opioidikorvaushoidossa olevista saa yhdistelmävalmistetta, mikä vastaa lähes 1100 potilasta (Forsell ym. 2010).

5.2 Pentatsosiini

Vuonna 1983 myyntiluvan USA:ssa saanut Talwin NX® sisältää 50 milligrammaa pentatsosiinia ja 0,5 milligrammaa naloksonia (100:1) (Fudala ja Johnson 2006). Naloksonilisän tarkoituksena on estää pentatsosiinin suonensisäinen väärinkäyttö. Keskivoimakkaan kivun hoitoon käytettynä yhdistelmävalmiste on teholtaan edeltäjänsä selvästi heikompi, mutta tehoeroa ei ole voimakkaan kivun hoidossa. Yhdistelmävalmiste vähensi pentatsosiinin suonensisäistä väärinkäyttöä, mutta ei poistanut sitä täysin (Mendelson ja Jones 2003, Fudala ja Johnson 2006). Osittain väärinkäytön vähenemisen syynä oli USA:n

kotimarkkinoilla tarjolla oleva halpa heroini (Katz 2008). Yksi mahdollinen syy väärinkäytön jatkumiseen oli ainakin teoreettinen mahdollisuus saada pelkkää pentatsosiinia sisältävää valmistetta mm. Kanadasta (Fudala ja Johnson 2006). PubMedissä tehdyn haun perusteella (25.11.2010, hakusanoin mm. ”pentazocine naloxone” rajattuna viimeisen 10 vuoden aikana ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin) pentatsosiini-naloksoniyhdistelmällä ei juurikaan tehdä enää tutkimusta. Talwin NX® on käytössä edelleen ainakin USA:ssa.

5.3 Tilidiini

Kipulääkkeenä käytettyä tilidiiniä sisältävä Valoron® tuli markkinoille Länsi-Saksassa 1970, mutta väärinkäytön takia yhdisteeseen lisättiin naloksonia (Fudala ja Johnson 2006). Yhdistelmävalmiste (Valoron N®) sai myyntiluvan 1978, ja siinä oli 50 mg tilidiiniä ja 4 mg naloksonia (12,5:1). Uusi valmiste saattoi vähentää suonensisäistä väärinkäyttöä, vaikkakin turvallisuuteen ja tehoon liittyviä tutkimuksia on niukasti saatavilla (Fudala ja Johnson 2006). Toisin kuin muita opioideja, tilidiiniä väärinkäytettiin pääasiassa oraalisesti. Tästä johtuen väärinkäytön vähenemisen taustalla oletetaan olevan muita tekijöitä kuin naloksonilisä (Katz 2008). Tutkimusten mukaan yhdistelmävalmiste on tehokas postoperatiiviseen kipuun sekä vähentämään koettua kipua (experimental pain) ja nivelrikkokipua (Fudala ja Johnson 2006). PubMedissä tehdyn haun perusteella (26.11.2010, hakusanointa mm. ”tilidine naloxone” rajattuna viimeisen 10 vuoden aikana ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin) tilidiini-naloksoniyhdistelmää käytetään edelleen lähinnä Saksassa.

5.4 Oksikodoni

Vuonna 2006 oksikodoni-naloksoniyhdistelmävalmiste (5 – 40 mg / 2,5 – 20 mg, suhde 2:1) (Targin®, Suomessa Targiniq®) sai myyntiluvan Saksassa (Mundipharma 2009). Valmiste sai myyntiluvan Suomessa 11 muun Euroopan maan lisäksi vuonna 2008. Depottablettimuotoista valmistetta käytetään vaikean kivun hoitoon, johon muut opioidivalmisteet eivät tehoa riittävästi (Pharmaca Fennica 2011). Naloksoni sitoutuu suolen seinämässä oleviin opioidireseptoreihin ja vähentää siten oksikodonin aiheuttamaa ummetusta. Muista syistä johtuvaan ummetukseen valmiste ei tehoa. Fudalan ja Johnsonin (2006) mukaan naloksoni voi joskus estää tai vähentää kivunlievitystä, vaikka lääkettä

käytettäisiin ohjeen mukaan. Sitä vastoin Nadstawekin työryhmän (2008) mukaan naloksonilisä ei vähennä analgeettista tehoa. Eri suhdeluvuilla (1:1 – 8:1) tehtyjen tutkimusten mukaan yhdistelmävalmiste oli hyvin siedetty suurinakin naloksoniannoksina. Haittavaikutuksia, kuten hikoilua ja ripulia, esiintyi kaikissa ryhmissä, mutta ne olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Suurimmilla annoksilla vakavien oireiden osuus oli lievässä kasvussa. Pakkausselosteessa varoitetaan mahdollisista vieroitusoireista, jos käyttäjä on riippuvainen morfiinista tai metadonista (Pharmaca Fennica 2011). Leppertin (2010) katsausartikkelissa oksikodoni-naloksonivalmisteen teho tulee kiistattomasti esille: analgesia ei heikkene, mutta suoliston toiminta paranee. Toisaalta Wilcock (2009) varoittaa, että vaikka suoliston toiminta yleisesti ottaen paranee, niin monet potilaat saattavat joutua keskeyttämään hoidon ripulin takia.

5.5 Metadoni

Metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen injisoinnin aiheuttamien vieroitusoireiden oletetaan vähentävän pistämisen houkuttelevuutta sekä kiinnostavuutta katukaupassa, mikä on ollut keskeisenä tavoitteena yhdistelmävalmisteen kehittäessä (Loimer ym. 1991, Bell ym. 2009). Tämän voidaan olettaa vähentävän yliannostusriskiä, ja mahdollisesti hillitsevän siitä johtuvia kuolemantapauksia.

Ensimmäiset julkaistut tutkimukset tehtiin 1970-luvun alussa (Nutt ja Jasinski 1974). Tutkimusten ajankohta painottuu selkeästi 1970-luvulle, mutta niitä on tehty myöhemminkin (taulukko 9). Tehdyissä tutkimuksissa on toistaiseksi keskitytty löytämään sopiva metadoni-naloksonisuhde, joka ei aiheuttaisi vieroitusoireita suun kautta otettuna, mutta aiheuttaisi voimakkaita oireita injisoituna. Opioidikorvaushoidossa käytettäväksi sopivan metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen suhteeksi on tarkentumassa 50:1. Pitkäkestoisia kokeita ei kuitenkaan ole koskaan tehty, eikä yhdistelmävalmisteen todellista vaikuttavuutta ole vielä selvitetty. Myyntiluvan saanutta yhdistelmävalmistettä ei ole olemassa.

5.5.1 Tutkimusten laadun arviointi

Varhaisimpia tutkimuksia ei ole julkaistu virallisesti alan kirjallisuudessa, mikä vaikeuttaa tutkimusasetelmien ja -tulosten kokoamista ja vertailua (Bell ym. 2009). Esimerkiksi 20:1-yhdistelmävalmisteesta tehtyjä tuloksia ei aikoinaan julkaistu hoidon kalleuden ja yhdistelmävalmisteen arvioidun vähäisen tarpeen vuoksi. Tietoja kuitenkin esitettiin erilaisissa alan tieteellisissä konferensseissa, sillä useissa yhdistelmävalmistetta käsittelevissä julkaisuissa viitataan konferensseissa esitettyihin tutkimustuloksiin tai kirjoittajien henkilökohtaisiin keskusteluihin tutkijoiden kanssa (Parwatikar ja Knowles 1973, Fudala ja Johnson 2004, Bell ym. 2009). Eri yhteyksistä saatujen tietojen perusteella virallisesti julkaisemattomat tulokset ovat yhteneviä julkaistujen tulosten kanssa: tutkimukset ovat antaneet viitteitä yhdistelmävalmisteen hyvästä siedettävyydestä ilman haitallisia sivuvaikutuksia.

Käypä hoito -suositusten laadintaan tarkoitetun käsikirjan (2008) perusteella arvioituna yhdistelmävalmisteella tehdyt tutkimukset ovat laadultaan heikkoja. Suurimpana ongelmana voidaan pitää otoskokojen pienuutta (taulukko 9), joten saatuja tuloksia joudutaan tulkitsemaan laadullisesti. Muita ongelmia ovat esimerkiksi käytettyjen metadoniannosten pienuus verrattuna nykyisiin hoitosuosituksiin, epäluotettavat arviointimenetelmät (mm. pupillien koko) tai tulosten huono käsittelytapa (mm. keskeyttäneiden tulokset hylätty). Tutkittavat ovat kuitenkin pääsääntöisesti edustaneet hyvin yhdistelmävalmisteen potentiaalista kohderyhmää eli korvaushoidossa olevia. Käypä hoito -suositusten (2008) kriteerien perusteella yhdistelmävalmisteen mahdollisten hyötyjen ja haittojen näytön aste on heikoin eli D-luokka. Tutkimusten vähäisestä määrästä johtuen tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin yhtä poikkeusta lukuun ottamatta kaikki luettavaksi saadut tutkimukset. Calimlimin työryhmän (1974) tekemä tutkimus jätettiin pois johtuen tulosten harhaisuudesta, mutta tutkimusta kommentoidaan kohdassa 5.5.6 Tutkimuksissa havaitut puutteet.

Taulukko 9. Yhteenvedo keskeisimmistä metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteella tehdyistä tutkimuksista (Parwatikar ja Knowles 1973, Nutt ja Jasinski 1974, Loimer ym. 1991, Bell ym. 2009). Taulukossa ei ole Calimlimin työryhmän (1974) tekemää tutkimusta.

Vuosi	Tekijät	Osallistujia alussa	Yhdistelmäval- mistein suhde	Metadoniannos (mg)		Naloksoniannos (mg)		Kesto (vk)	Keskeiset päätelmät
				i.m.	p.o.	i.m.	p.o.		
1973	Caruso ym.		20:1 ?	?	?	?	?	?	?
1973	Bloom ym.	1 413	20:1	?	?	?	?	?	Hyvin siedetty, ei haitallisia sivuvaikutuksia
1973	Parwatikar ja Knowles	30	10:1	-	50 - 100	-	5 - 10	4	Turvallinen, aiheuttaa vieroitusoireita
1974	Nutt ja Jasinski	6	167:1 - 333:1	0 - 100	-	0 - 0,6	-	5	Hyvin siedetty, 10 mg naloksonia p.o. ei vieroitusoireita.
		5	-	-	-	0 - 0,24*	0 - 30	< 1	Opioidiriippuvaisilla i.m. 300:1-suhde aiheuttaa oireita
		10**	10:1 - 5:1	20 - 40	20 - 40	0 - 4	0 - 4	10	
1991	Loimer ym.	50	50:1	-	20 - 100	-	0,4 - 2	2	Hyvin siedetty, p.o. naloksoni ei vaikuta,
		10	50:1	? ***	-	? ***	-	< 1	i.v. annettuna voimakkaat vieroitusoireet
2009	Bell ym.	10	50:1	-	20 - 110	-	0,4 - 2,2	4	Hyvin siedetty,
		5	50:1	10 - 20	-	0,2 - 0,4	-	< 1	opioidiiriippuvaisilla vieroitusoireita i.m., oraalisesti ei merkittäviä eroja

* Annettu ihonalaisesti ** Ei-opioidiriippuvaisia *** Annettu suonensisäisesti, mutta annos ilmoitettu epäselvästi
- = ei tutkittu, i.m. = lihakseen, p.o. = suun kautta, i.v. = suonensisäisesti, ? = tieto tuntematon tai epävarma

5.5.2 Yhdistelmävalmisteen käyttö oraalisesti

Yhdistelmävalmisteen tulee olla sellainen, ettei sen ohjeenmukainen käyttö aiheuta käyttäjilleen vieroitusoireita. Tehtyjen tutkimusten perusteella voidaan kuitenkin olettaa, että oraalisesti otettuna yhdistelmävalmiste saattaa vähentää metadonivaikutusta. Vieroitusoireiden provosoituminen on todennäköisintä sellaisilla annoksilla, joissa naloksonia on 10 milligrammaa tai enemmän (Parwatikar ja Knowles 1973, Nutt ja Jasinski 1974). Yli 10 mg annoksilla ei ole vieroitusoireiden voimakkuudelle selkeää annos-vastetta. Ainakin 30 mg naloksoniannoksiin asti vieroitusoireet pysyvät lievinä. Oireet ovat huipussaan noin 15 – 30 minuutin kuluttua annoksen ottamisesta (Parwatikar ja Knowles 1973).

Loimerin (1991) ja Bellin (2009) tutkimusryhmien tulokset osoittavat pieniannoksisen (alle 2,2 mg) naloksonin olevan kyvytön aiheuttamaan havaittavaa vaikutusta suun kautta otettuna. Molempien tutkimusryhmien mukaan 50:1-valmisteella ei ole merkittäviä naloksonivaikutuksia käytetyillä annoksilla. Tosin Bellin tutkimusryhmän (2009) tutkimuksessa yhdistelmävalmisteeseen liitettiin useammin haittavaikutuksia, vaikka tilastollista eroa ei eri ryhmien välillä ollut. 10:1-valmisteen ja 20:1-valmisteen on osoitettu aiheuttavan vieroitusoireita tai vähentävän opioidivastetta (Parwatikar ja Knowles 1973, Bell ym. 2009).

Nutt ja Jasinski (1974) arvioivat, että suun kautta otettua naloksonia tarvittaisiin 125 – 250 kertainen määrä suonensisäisesti annettuun määrään verrattuna, jotta saataisiin yhtä voimakas vaikutus. Nykyisin oraalisen naloksonin hyötöosuuden arvioidaan olevan alle 2 %, joten tutkijoiden arvio oli hyvä (Kanaan ym. 2009). Sublinguaalisesti otettuna naloksonin hyötöosuus voi olla hieman suurempi, jopa 3 – 10 % (Winstock ja Bell 2006). Tämän vaikutusta vieroitusoireiden ilmaantuvuuteen ei ole tutkittu.

5.5.3 Yhdistelmävalmisteen käyttö parenteraalisesti

Yhdistelmävalmisteen tulee olla sellainen, että se aiheuttaa parenteraalisesti (käytännössä suonensisäisesti) käytettynä opioidivieroitusoireita. Tutkimuksia on tehty useilla eri metadoni-naloksonisuhteilla, kuten 5:1, 10:1, 50:1 ja 300:1 (taulukko 9). Saadut tulokset osoittavat, että opioidiriippuvaiset saavat jo pienten annosten injisoinnista selkeät vieroitusoireet (Bell ym. 2009). Loimerin tutkimusryhmän (1991) mukaan 50:1-valmiste aiheuttaa suonensisäisesti käytettynä voimakkaita vieroitusoireita, mutta Bellin työryhmän (2009) mukaan lihakseen annettuna oireet ovat vain lieviä tai keskivoimakkaita. Nuttin ja Jasinskin (1974) mukaan naloksonin (2 mg tai 4 mg) yhteydessä annetun metadonin annoksen suuruudella ei tutkituilla annoksilla (20 mg tai 40 mg) ilmeisestikään ole vaikutusta välittömästi koettujen vieroitusoireiden voimakkuuteen. Suurempi metadoniannos (40 mg) kuitenkin lievensi myöhemmin koettuja vieroitusoireita tehokkaammin pienempään metadoniannokseen verrattuna (20 mg).

Lihakseen annettuna 50:1-valmisteen aiheuttamat vieroitusoireet kestävät noin 60 minuuttia ja ovat voimakkaimmillaan 15 – 30 minuutin kohdalla (Bell ym. 2009). Loimerin tutkimusryhmän (1991) mukaan suonensisäisesti annettuna 50:1-valmisteen aiheuttamat vieroitusoireet ovat voimakkaimmillaan jo 6 minuutin kuluttua antamisen jälkeen. Loimerin työryhmän tutkimuksen mukaan 30 minuutin kuluttua vieroitusoireiden voimakkuudessa ei enää ole tilastollisesti merkittävää ($p < 0,01$) eroa.

Nuttin ja Jasinskin (1974) mukaan voi olla mahdollista, että opioideihin tottumattomat saattaisivat kyetä injisoimaan yhdistelmävalmistettä. Heidän mukaansa yhdistelmävalmiste (10:1 ja 5:1) aluksi estää metadonin vaikutuksen hetkeksi, mutta opioidivaikutus voimistuu hiljalleen parin seuraavan tunnin aikana. Opioideihin tottumattomille ei vieroitusoireita välttämättä tulisi ollenkaan. Joka tapauksessa yhdistelmävalmisteen mahdollisesti aiheuttamat vieroitusoireet olisivat lievemmat ja lyhytkestoisemmat kuin pelkän naloksonin aiheuttamat. Naloksonin osuuden suurentaminen (10:1 vs. 5:1) heikentää kokonaisopioidivaikutusta entisestään. On korostettava, että Nutt ja Jasinski eivät tarkastelleet yksityiskohtaisesti lihakseen annetun naloksonin aiheuttamia välittömiä vieroitusoireita tai niiden voimakkuutta, vaan käsittelivät tutkimuksessaan enemmänkin kokonaisvaltaista vieroitusoireprofiilia.

5.5.4 Vaikutus elintoimintoihin

Verenpaineessa, hengitystiheydessä tai kehon lämpötilassa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa eri ryhmien välillä Nuttin ja Jasinskin (1974) tai Parwatikarin ja Knowlesin (1973) tutkimuksissa. Myöskään veriarvoissa ei havaittu eroavaisuutta (Parwatikar ja Knowles 1973, Bell ym. 2009). Parwatikarin ja Knowlesin (1973) tutkimusryhmä havaitsi alle 10 % nousun kolesteroliarvoissa, mutta he pitivät sitä normaalina vaihteluna.

5.5.5 Farmakodynamiikan ja -kinetiikan vertailua

Metadoni ja naloksoni sitoutuvat molemmat ensisijaisesti μ -reseptoriin ja siten kilpailevat keskenään reseptorisitoutumisesta (Kalso 2003, Hagelberg ja Pertovaara 2007, Hoffman ym. 2007). Johtuen tiukasta reseptorisitoutumisesta kykenee injisoitu naloksoni pitämään jopa 50 % opioidireseptoreista miehitettynä 2 tuntia, vaikka sen puoliintumisaika on lyhyempi, noin 60 minuuttia (WHO 2009). Hoffmanin työryhmän (2007) mukaan naloksonin vaikutusaika vaihtelee 20 – 90 minuutin välillä, mutta Nutt ja Jasinski (1974) arvioivat parenteraalisesti annetun naloksonin vaikutusajaksi jopa 2 – 4 tuntia.

Clarcken työryhmän (2005) mukaan noin 12 mikrog/kg naloksoniannos (vastaa noin 1 mg naloksonia 80 kg henkilöllä) saa aikaa 50 % reseptorimiehityksen. Työryhmä korostaa, että reseptorimiehitykseen vaikuttaa myös taustalla oleva opioidi ja sen annos. Tämä on selitettävissä naloksonin tehokkaammalla opioidireseptoriaffiniteetillä ja lyhyemmällä puoliintumisajalla (taulukko 10). Lisäksi naloksoni poistuu aivoista nopeammin kuin muista kudoksista (Clarke ym. 2005). Myös Meredith ym. (1993) korostaa, että naloksonin vaikutusaika voi olla lyhyempi kuin mitä voisi olettaa puoliintumisajan perusteella. Eroavaisuudet WHO:n (2009) ja Meredithin työryhmän (1993) näkemysten välillä saattavat liittyä naloksonilla tehtyjen kokeiden erilaisiin tutkimusasetelmiin. Metadonin ja naloksonin μ -reseptoriaffiniteetteja vertaamalla voisi olettaa, että naloksoni kykenee syrjäyttämään metadonin opioidireseptorista ja täten estämään metadonin agonistisen vaikutuksen (taulukko 10).

Taulukko 10. Metadonin ja naloksonin reseptoriaffiniteetti ja puoliintumisaika. Puoliintumisaikojen arviot vaihtelevat runsaasti lähteestä riippuen ja affiniteettitutkimuksien määrä on pieni (Gourlay 1982, Magnan ym. 1982, Ferrari ym. 2004, Clarke ym. 2005, WHO 2009, Pharmaca Fennica 2011).

Ominaisuus	Metadoni	Naloksoni
Affiniteetti μ -reseptoriin (nM)	4,2 \pm 0,61	1,78 \pm 0,25
Puoliintumisaika (min)	1800 – 3600	60 – 90
Jakautumisen puoliintumisaika (i.v.-bolus) (min)	8	4
Eliminaation puoliintumisaika (min)	500 – 2800	60 – 90
	ylläpito-hoidossa:	
	1300 – 1500	-

Vieroitusoireprofiilin muutosta annosta suurennettaessa (mutta yhdistelmävalmisteen metadoni-naloksonisuhteen pysyessä samana) ei tiedetä. Nuttin ja Jasinskin (1974) tutkimuksessa tästä on tehty pieni parenteraalinen kokeilu 10:1-valmisteella, mutta tuloksia ei ole julkaistu. Vieroitusoireprofiilissa ei luultavasti ole tapahtunut merkittäviä muutoksia.

5.5.6 Tutkimuksissa havaitut puutteet

Kaksoissokkoasetelmien avulla tutkimuksissa on havaittu selkeästi, että tutkittavat kokevat vieroitusoireita ensimmäisessä jaksossa riippumatta siitä, saavatko he pelkkää metadonia vai metadonia naloksonin kanssa (Parwatikar ja Knowles 1973, Bell ym. 2009). Metadonin ja metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen välillä ei ollut tilastollista eroa vieroitusoireiden suhteen, mutta tutkittavat raportoivat niitä lievästi enemmän yhdistelmävalmistetta saaneissa ryhmissä. Toisaalta Parwatikarin ja Knowlesin (1973) tutkimuksessa pelkkää metadonia saaneet raportoivat tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,05$) enemmän sekä opioidivaikutuksia että epämääräisiä oireita. Koeasetelmassa tulisikin vaihtaa annettua valmistetta usein, jotta valmisteen aiheuttamat vaikutukset saataisiin erotettua tutkittavien ennako-odotuksiin liittyvistä vaikutuksista.

Tutkimuksissa injisoitiin valmisteita pääasiassa intramuskulaarisesti (taulukko 9), mutta väärinkäyttäjät injisoivat niitä usein suoraan suoneen (Ulrich Tacke, henkilökohtainen

tiedonanto 13.11.2009). Yhdistelmävalmisteen injisoinnin vaikutusprofiili voi siis olla todellisuudessa hieman erilainen verrattuna tutkimuksissa esitettyihin. Clarken tutkimusryhmän (2005) mukaan naloksonin injisointitapa (subkutaaninen, intramuskulaarinen tai suonensisäinen) ei välttämättä vaikuta sen hyötyosuuteen merkittävästi. Heidän mukaansa asiaa tulisi tutkia tarkemmin, sillä aiemmat tutkimukset ovat olleet puutteellisia. Pharmaca Fennican (2011) mukaan lihakseen annettu naloksoni vaikuttaa pidempään verrattuna laskimoon annettuun annokseen. Loimerin tutkimusryhmä (1991) on toistaiseksi ainoana ryhmänä selvittänyt suoraan laskimoon annetun yhdistelmävalmisteen vaikutusta. Heidän tuloksensa osoittavat selkeästi nopeammin alkavaa (6 minuuttia vs. yli 15 minuuttia) mutta lyhyempikestoista (alle 30 minuuttia vs. muutama tunti) naloksonin vaikutusta pupillien halkaisijan perusteella arvioituna.

Tutkimuksissa (Nutt ja Jasinski 1974, Loimer ym. 1991) aikapisteitä oli liian vähän, mikä hankaloittaa tulosten arviointia. Lisäksi tutkimuksissa tutkittavien ryhmä on ollut pienehkö (taulukko 9).

Bellin tutkimusryhmän (2009) tutkimuksessa (n=10) kaksoissokkoasetelma petti jossain määrin. Kahdeksan tutkittavaa havaitsi naloksonin aiheuttaman makueron eri tutkimusvalmisteiden välillä, mutta vain kolme tunnisti yhdistelmävalmisteen oikein.

Calimlimin työryhmän (1974) tekemää tutkimusta (n=100) naloksonilisän (0,5 mg ja 1,5 mg) vaikutuksesta metadonin (5 mg ja 15 mg) aikaansaamaan kivunlievitykseen ei käsitellä yksityiskohtaisesti tässä työssä. Syynä on mm. tutkimuksessa oleva selkeä vääristymä lähtöarvoissa: metadoni-naloksoniryhmien ilmoittamat kivunvoimakkuudet olivat suuremmat kuin pelkkää metadonia saavilla. Tämä vääristää tutkimuksessa saatuja tuloksia yhdistelmävalmisteen hyväksi (kipu näyttäisi vähenevän enemmän), minkä tutkijat myöntävät itsekin. Tulokset ovat kuitenkin samankaltaiset kuin muillakin: tutkituilla annoksilla naloksonilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta suun kautta otettuna.

5.5.7 Metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen merkitys nykyaikana

Kiinnostus metadoni-naloksoniyhdistelmävalmistetta kohtaan on herännyt uudestaan vuosikymmeniä kestäneen tauon jälkeen. Taustalla ovat muun muassa osittain hyvät kokemukset buprenorfiini-naloksoniyhdistelmävalmisteesta (Suboxone®) sekä kiinnostus kustannustehokkaaseen hoitoon ilman valvottua annostelua (Bell ym. 2009). Suomessa sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen 33/2008 perusteella korvaushoidossa olevien vapauksia pyritään mahdollisuuksien mukaan lisäämään. Käytännössä tämä tarkoittaa mahdollisuutta saada Suboxonea® hoitopaikkojen ohella myös avoapteekeista sekä useampia kotiannospäiviä – poikkeustilanteissa jopa 15 vuorokaudeksi.

Yhdistelmävalmisteen kehittämistä ja käyttöönottoa on kuitenkin hidastanut huoli lääketurvallisuudesta. On esitetty, että sen injisointiin liittyy letaali yliannostusriski johtuen naloksonin lyhyestä puoliintumisajasta verrattuna metadoniin (taulukko 10) (Nutt ja Jasinski 1974). Koska yhdistelmävalmisteen injisoinnilla ei saisi aikaan välittömiä opioidivaikutuksia, väärinkäyttäjät saattaisi niiden toivossa injisoida yhdistelmävalmistetta useita kertoja peräkkäin. Tällöin elimistöön päätyisi poikkeuksellisen suuri metadoniannos. Naloksonin vaikutuksen hävitessä ensiksi metadoni aiheuttaisi viiveellä tajunnantason laskun ja kuolemaan johtavan hengityslaman.

Ulkomailla naloksonin sukulaista naltreksonia on käytetty opioidiriippuvaisten relapsipreventiossa, ja yhdisteestä on kehitetty kerran kuussa injisoitava valmiste (Minozzi ym. 2009, WHO 2009, FDA 2010). USA:n elintarvike- ja lääkeviraston (Food and Drug Administration, FDA) antaman tiedotteen (2010) mukaan hoitoon liittyy opioidiyliannostusriski, mikäli naltreksoniannos jää välistä tai kun hoito päättyy. Hoidon aikaisesta yliannostusriskistä ei kuitenkaan ole mainintaa. Suomessa alkoholiriippuvuuden hoidossa käytetyn naltreksonin (Naltrexone Vitaflo®) valmisteyhteenvedossa potilasta varoitetaan opioidilääkkeisiin liittyvästä viiveellä tapahtuvasta yliannostusriskistä (Pharmaca Fennica 2011). Kaksi vuotta sitten julkaistussa päihdelääketieteen opaskirjassa (Latt ym. 2009) mainitaan mahdollisuus kumota naltreksonin vaikutus käyttämällä tavallista suurempia opioidiannoksia esimerkiksi hätätilanteissa. Tähän voi kuitenkin liittyä yliannostusriski. Kirjasta ei löydy mainintaa siitä, miten naltreksoni voisi lisätä opioidien väärinkäyttäjien yliannostusriskiä. Fudala ja Johnson (2006) kehottavatkin tutkimaan yhdistelmävalmisteen

mahdollisuudet uudestaan, sillä vuosikymmenten aikana lääkeformuloinnin tekninen toteutus on kehittynyt merkittävästi. Myös teknisiä apuvälineitä, kuten RFID-teknologiaa (radio frequency identification, radiotaajuinen etätunnistus), voitaisiin yrittää käyttää apuna väärinkäytön hillitsemiseksi esimerkiksi valvomalla kotiannosten lääkkeenottoajankohtia (Tacke ym. 2009). Lisäksi on muistettava, että yhdistelmävalmiste ei estäisi suun kautta tapahtuvaa väärinkäyttöä eikä vähentäisi metadonin vaarallisuutta ei-toleranteilla tai vähäisen toleranssin omaavilla henkilöillä (Bell ym. 2009). Lievästi opioiditolerantit saavat injisoituna ainakin 10:1-valmisteesta jonkinasteisia opioidivaikutuksia (Parwatikar ja Knowles 1973).

Yhdistelmävalmisteen käytöstä aiheutuvia vieroitusoireita tai niiden voimakkuutta on vaikea arvioida etukäteen, sillä niihin mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä on useita (Clarke ym. 2005, Winstock ja Bell 2006, Pharmaca Fennica 2011). Näitä ovat esimerkiksi:

- Valmisteen annostelureitti
- Annetun annoksen suuruus
- Tavallisesti käytetty metadonikorvaushoitoannos
- Metadonin pitoisuus plasmassa
- Käytössä olevat muut lääkkeet
- Yksilöllinen vaihtelu, kuten
 - Toleranssi
 - Metabolia
 - Elimistön fyysiset ominaisuudet
- Lisäksi esimerkiksi buprenorfiini-naloksoniyhdistelmävalmisteen kohdalla suonensisäinen käyttö saattaa helpottaa opioidivieroitusoireita, mikäli käyttäjä kokee niitä ennen injisointia.

Shearer ym. (2010) epäilevät, että sekä korvaushoitoa järjestävien tahojen että myös korvaushoidossa olevien henkilöiden vastustus on ollut yksi syy yhdistelmävalmisteen jäämiseen vain kokeilutasolle huolimatta 1970-luvulla tehdyistä mittavista kliinisistä tutkimuksista (taulukko 9). Shearerin työryhmä tutki opioidien (väärin)käyttäjien (n=9) ja korvaushoitoa järjestävien tahojen (n=11), kuten lääkäreiden, näkemyksiä metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteesta. Käyttäjät vaikuttivat olevan hyvin epäluuloisia yhdistelmävalmistetta kohtaan, mutta vastausten perusteella useilla oli täysin väärää käsityksiä naloksonista: sen mm. luultiin olevan naltreksonin tavoin aktiivinen suun kautta otettuna. Hoidon järjestäjät olivat vähemmän epäluuloisia, mutta heidän mukaansa

yhdistelmävalmisteen toimivuudesta tarvitaan vielä enemmän tietoa. Taulukkoon 11 on koottu osa tutkimuksessa esille tulleista näkökulmista (Shearer ym. 2010).

Taulukko 11. Potilaiden ja hoitavien tahojen näkemyksiä metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen hyödyistä ja haitoista. Julkaisun rakenteesta johtuen annettuja vastauksia ei voida järjestää niiden yleisyyden perusteella (Shearer ym. 2010).

Ryhmä		Mahdolliset vaikutukset
Potilaat	Hyödyt	Injisoinnin väheneminen Lisää valinnanvapautta
	Haitat	Pelko vieroitusoireista Valmistetta injisoitaisiin alun vieroitusoireista huolimatta Yliannostus toistuvan injisoinnin takia Muutokset hoitovalmistuksessa voivat olla haitallisia Hoito muuttuu väärinkäyttöä liikaa rajoittavaksi Hoidossa ei ole valinnanvapautta Luottamuspuula Tiedon vähyys
Hoidon järjestäjät	Hyödyt	Injisoinnin väheneminen Lisää valinnanvapautta Vähemmän tarvetta käydä klinikalla
	Haitat	Vieroitusoireiden provosoituminen Yliannostusriski on edelleen olemassa Kontaktin menettäminen potilaaseen Hoidon painopisteeksi väärinkäytön lopettaminen täysin Kliinisen tarkkailun lisääntyminen työlästä Siirtyminen muihin päihteisiin ja sekakäyttöön Hoito liian lääkekeskeistä

Naloksonin lisääminen metadoniin nostaa esille päihdelääketieteellisiä ja farmaseuttiteknologisia kysymyksiä. Lääkkeen formuloinnissa on pyrittävä siihen, ettei turhia tai peräti haitallisia ainesosia ole (Fudala ja Johnson 2006). Naloksonin lisäämisen voidaan olettaa lisäävän vieroitusoireiden provosoitumisen riskiä etenkin suuria annoksia saavilla potilailla, vaikka he käyttäisivät valmistetta ohjeen mukaisesti eli suun kautta oikealla annoksella. Vieroitusoireiden provosoituminen on vakavasti otettava riski, sillä se lisää potilaan relapsin riskiä (Ferrari ym. 2004, WHO 2009). Sitä ei vielä tiedetä, missä määrin vieroitusoireita voidaan lievittää tai jopa pahentaa yhdistelmävalmisteen annosta nostamalla.

Toisaalta naloksonipitoisuuden tulee olla riittävä, jotta se kykenisi hillitsemään valmisteen suonensisäistä käyttöä. Yhdistelmävalmiste ei myöskään saisi kannustaa toistuvaan suonensisäiseen käyttöön opioidivaikutuksien toivossa. Naloksoni ei lisäksi sovi raskaana oleville tai imettäville puutteellisten tutkimusten takia eikä myöskään naloksoniyliherkille (Pharmaca Fennica 2011). Toisaalta näihin ryhmiin kuuluvia on suhteessa hyvin vähän verrattuna hoitoa saavien kokonaismäärään.

Yhdistelmävalmisteesta olisi siis hyötyä lähinnä silloin, kun opioidikorvaushoidossa oleva potilas saa mukaansa niin sanottuja kotiannoksia ja pyrkii väärinkäyttämään valmistetta parenteraalisesti, käytännössä suonensisäisesti. Voidaan lisäksi olettaa, kuten Nutt ja Jasinski (1974) esittivät, että yhdistelmävalmiste vähentäisi myös ei-riippuvaisten suonensisäistä käyttöä. Metadonia itseensä pistävien tai sitä eteenpäin myyvien korvaushoitopotilaiden määrä on epäselvä. Varmaa kuitenkin on, että 2000-luvun loppua kohden metadonikuolemat ovat Suomessa lisääntyneet merkittävästi: vuosikymmenen puolenvälin muutamasta kuolemasta 19 tapaukseen vuonna 2009 (taulukko 4). Todennäköisesti ainakin osa kuolemista on johtunut metadonin suonensisäisestä käytöstä. Lisäksi tiedetään, että korvaushoidossa olevien kautta metadonia päätyy väärin käsiin (Vuori ym. 2009). Ruuthin ja Väänäsen (2009) mukaan 58 % päihdehuollon asiakkaista oli käyttänyt päihteitä suonensisäisesti viimeisen kuukauden aikana. Opioidien yleisin väärinkäyttöreitti oli pistäminen (84 %). Buprenorfiini naloksonin kanssa tai ilman ei sovi kaikille, joten toisen tehokkaan, mutta samalla mahdollisimman turvallisen opioidikorvaushoitovalmisteen olemassaolo on tärkeää.

Yllä esitetyn kirjallisuuskatsauksen perusteella näyttää siltä, että metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen kliinistä toimivuutta tai sen paremmuutta pelkkään metadoniin verrattuna ei voida vielä varmuudella määritellä. Alustavat tutkimustulokset ovat kuitenkin kannustavia.

II KOKEELLINEN OSA

6 TUTKIMUKSEN TAUSTAT JA TAVOITTEET

Opioidikorvaushoitoa annetaan usein valvotusti opioidilääkityksen väärinkäytön estämiseksi (Pirkola ym. 2007). Hoidon alussa oleva osastojakso tai päivittäinen käynti hoitopaikassa mahdollistaa myös tukihoitojen tehokkaamman tarjoamisen. Hoidon edetessä siirtyminen osittain valvomattomaan korvaushoitolääkkeen antamiseen on kuitenkin perusteltua, sillä kotiannosten saaminen motivoi potilaita noudattamaan sovittuja hoidon sääntöjä sekä parantaa heidän mahdollisuuksiaan palata takaisin arkielämään. Valvomattomaan annosteluun liittyy kuitenkin riski siitä, että hoidossa annettuja metadonin tai buprenorfiinin kotiannoksia saatetaan väärinkäyttää (Vuori ym. 2009). Niitä tiedetään päätyvän laittomaan katukauppaan tai käytettävän suonensisäisesti. Voimakkaana ja pitkävaikutteisena opioidina metadoni on erityisen vaarallista injisoituna. Opioidikorvaushoidossa käytetyt annokset ovat tappavia satunnaisesti opioideja käyttäville ja vaarallisia myös kokeneille – etenkin jos käytössä on ollut taukoa. Metadonin aiheuttamien kuolemantapauksien määrä on moninkertaistunut Suomessa 2000-luvulla. Usein taustalla on päihteiden sekakäyttöä. Johtuen sosiaali- ja terveysministeriön panostuksesta korvaushoidon saatavuuden parantamiseen opioidikorvaushoitoa saavien määrän voidaan olettaa Suomessa kasvavan tulevina vuosina (STM asetus 33/2008). Hoitojärjestelmää pyritään kehittämään potilaiden elämää vähemmän rajoittavaksi mahdollistamalla korvaushoitovalmisteiden saaminen avoapteekeista sekä mahdollistamalla ns. kotiannosten saamisen pidemmäksi ajaksi. Näistä syistä johtuen myös metadonikuolleisuus saattaa tulevaisuudessa lisääntyä.

Hillitäkseen kasvussa olevaa metadonikuolleisuutta Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) sairaala-apteekki suunnitteli laimentavansa käytössä olevan omavalmistemetadonin (5,0 mg/ml vs. 2,5 mg/ml). Laimeampi valmiste olisi turvallisempi, sillä saadakseen kuolettavan yliannostuksen käyttäjä joutuisi injisoimaan valmistetta itseensä useampia kertoja peräkkäin. Metadoniliuosta on Espoon ja Vantaan päihdehuollossa laimennettu mehusekoituksella (Mediuutiset 7.8.2009), mutta menetelmää pidettiin KYS:in sairaala-apteekissa farmaseuttisesti kyseenalaisena. Kaupallisen Methadone Martindale Pharma® 2 mg/ml myyntiluvan saaminen 20.11.2009 muutti aikaisemmat suunnitelmat metadonin laimentamisesta. Sairaala-apteekki piti kaupallista valmistetta lääketurvallisuuden ja kustannustehokkuuden kannalta parempana vaihtoehtona omavalmisteen sijaan. Lisäksi

kaupallinen valmiste on metadonipitoisuudeltaan laimeaa (2 mg/ml), mutta samalla siirappimaista. Siirappimaisuuden voidaan olettaa vähentävän kiinnostusta valmisteeseen suonensisäiseen käyttöön. Myös kaupallisen valmisteeseen pitkä säilyvyys houkutti. Näillä perusteilla sairaala-apteekki päätti siirtyä käyttämään kaupallista valmistetta heille sopivan siirtymäajan jälkeen.

Korvaushoidossa aiemmin käytettyä buprenorfiinia (Subutex®) on käytetty väärin, mistä johtuen valmiste korvattiin opioidiantagonisti naloksonia sisältävällä yhdistelmävalmisteella (Suboxone®) (Winstock ja Bell 2006). Naloksonilisin tarkoituksena on aiheuttaa opioidiriippuvaisille vieroitusoireita, mikäli valmistetta käytetään suonensisäisesti. Sublinguaalisesti käytettynä naloksonilla ei oleteta olevan merkittävää vaikutusta. Yhdistelmävalmisteeseen hyödystä suonensisäisen käytön hillitsemisessä ei ole vielä täyttä varmuutta, sillä tähänastiset tulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia (Katz 2008, WHO 2009). Koska buprenorfiini (naloksonin kanssa tai ilman) ei sovi kaikille, on toisen tehokkaan, mutta samalla mahdollisimman turvallisen opioidikorvaushoitovalmisteeseen olemassaolo tärkeää. Metadonilla siis lienee jatkossakin paikkansa korvaushoidossa.

Metadonia ja naloksonia sisältävää yhdistelmävalmistetta ei ole koskaan ollut markkinoilla, vaikka sen toimivuutta on tutkittu jo 1970-luvun alussa ihmisillä tehdyissä kokeissa (Parwatikar ja Knowles 1973, Shearer ym. 2010). Yhdistelmävalmisteeseen kehittämistä ja käyttöönottoa on mm. hidastanut pelko lääketurvallisuuden vaarantumisesta (Nutt ja Jasinski 1974). On ajateltu, että koska yhdistelmävalmisteeseen injisoinnista ei saisi välittömiä opioidivaikutuksia, saattaisi väärinkäyttäjät injisoida valmistetta useita kertoja peräkkäin. Tällöin elimistöön päätyisi poikkeuksellisen suuri metadoniannos. Koska naloksoni poistuu elimistöstä huomattavasti metadonia nopeammin, jäljelle jäänyt metadoni pääsisi aiheuttamaan viiveellä tajunnantason laskun ja kuolemaan johtavan hengityslaman. Tehtyjen, osittain heikkotasoisten, tutkimusten perusteella yhdistelmävalmisteeseen kliinistä toimivuutta tai turvallisuutta ei ole vielä voitu määrittellä, mutta saadut tutkimustulokset ovat kuitenkin kannustavia.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on varmistaa metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteeseen siedettävyys pienimuotoisen kliinisen kokeen avulla. Mikäli tulokset ovat positiiviset, voidaan yhdistelmävalmisteeseen käyttöä aikanaan mahdollisesti laajentaa. Tällöin on tilastollisesti paremmat edellytykset arvioida yhdistelmävalmisteeseen turvallisuusprofiilia sekä vaikutusta

suonensisäiseen käyttöön, laittomaan katukauppaan ja metadonikuolleisuuteen. Lisäksi pyrimme selvittämään, huomaavatko tutkittavat eroa pelkän metadonin ja yhdistelmävalmisteen välillä. Mikäli yhdistelmävalmisteen suonensisäistä käyttöä esiintyy varoituksista huolimatta, olemme myös kiinnostuneita käyttäjien kokemuksista.

Tutkimus koostuu kahdesta osasta: avoimesta pilottitutkimuksesta sekä varsinaisesta kliinisestä kokeesta:

- 1) Avoin pilottitutkimus tehdään KYS:in Julkulan sairaalassa päihdepsykiatrian osastolla, jolloin tutkittavat ovat tavallista tiiviimmän tarkkailun alaisina. Pilottitutkimus kestää muutaman vuorokauden, ja sen tarkoituksena on saada alustavia kokemuksia uudesta yhdistelmävalmisteesta sekä arvioida valmisteen siedettävyyttä. Tutkimus voidaan keskeyttää, mikäli pilottitutkimuksessa ilmenee merkittäviä vieroitusoireita tai yhdistelmävalmiste arvioidaan muuten käyttöön sopimattomaksi.
- 2) Varsinainen kliininen koe tehdään KYS:in huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikalla (1.1.2011 lähtien Päihdepsykiatrian poliklinikka). Tällöin tutkimukseen osallistuvat saavat metadonia tai uutta yhdistelmävalmistetta eri jaksoina yhteensä 4 viikkoa kestävästä tutkimuksesta aikana. Tutkimuksen tarkoituksena on varmistaa yhdistelmävalmisteen siedettävyys sekä saada kokemuksia valmisteen sopivuudesta kliiniseen käyttöön (mm. kotiannokset). Tutkimuksen hypoteesina on, että yhdistelmävalmiste on hyvin siedetty, teholtaan yhtä hyvä kuin vertailuvalmiste eikä aiheuta vieroitusoireita potilaille. Tutkimuksen tavoitteena on metadonikorvaushoidon turvallisuuden parantaminen, sillä yhdistelmävalmisteen oletetaan soveltuvan huomattavasti vähemmän vääriin käytettäväksi, minkä toivotaan hillitsevän metadoniin liittyviä yliannostuskuolemia.

7 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

7.1 Kliininen lääketutkimus

7.1.1 Tutkittavat

Avoimeen pilottitutkimukseen pyydetään Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) Julkulan sairaalan päihdepsykiatrisen osaston sairaalahoidossa olevat metadonikorvaushoitopotilaat (arvioitu n=2).

Paikallisen tutkimuksen ongelmana on KYS:in huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikalla olevien metadonia saavien potilaiden pieni lukumäärä. Täten varsinaiseen kliiniseen kokeeseen pyydetään osallistumaan jokaista sisäänottokriteerit täyttävää potilasta. Erityistä valintaprosessia ei siis tapahdu. Varsinaisen kliinisen kokeen arvioitu osallistujamäärä (n) on 6.

Sisäänottokriteerit avoimeen pilottitutkimukseen ja varsinaiseen kliiniseen kokeeseen:

- Opioidiriippuvuus
- Hyvä korvaushoitotasapaino
 - Ei annosmuutoksia edellisen 10 vuorokauden aikana
- Lisäksi
 - Avoimessa pilottitutkimuksessa hoitavan lääkärin arvioimana riittävä psyykinen ja fyysinen terveys
 - Varsinaisessa kliinisessä kokeessa myös maksa-arvojen tulee olla normaalit (yläraajat: AFOS 210, ALAT 140 miehille ja 90 naisille).

Poissulkukriteerit avoimeen pilottitutkimukseen ja varsinaiseen kliiniseen kokeeseen:

- vakava maksan tai munuaisen vajaatoiminta
- akuutti psykoosi
- alle 18 vuoden ikä
- raskaus
- vajaavaltaisuus
- taustalla oleva tutkimukselle vasta-aiheinen lääkitys tai sairaus
- vakavat somaattiset sairaudet
- elämäntilanne, joka tekee osallistumisen vaikeaksi.

7.1.2 Aineiston kerääminen ja tutkimuksen suorittaminen

Ennen avoimen pilottitutkimuksen ja varsinaisen kliinisen kokeen alkua tutkittavia informoidaan tutkimuksen tarkoituksesta, etenemisestä ja mahdollisista riskeistä. He saavat suullista ja kirjallista informaatiota, minkä lisäksi he voivat esittää kysymyksiä. Tämän jälkeen heiltä pyydetään kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumiseen. Kirjallinen suostumus pohjautuu mallilomakkeeseen, joka on saatavilla mm. tutkimuseettisen toimikunnan kotisivuilta (katso kohta 7.2.1 Tutkimuseettinen toimikunta).

Avoin pilottikoe (faasi I -tyyppinen) oli tarkoitus tehdä alkuperäisen aikataulusuunnitelman mukaisesti arviolta elo-syyskuussa 2010 (taulukko 12). Tutkimukseen osallistuvat saavat uutta metadoni-naloksoniyhdistelmävalmistetta 1 – 3 peräkkäisenä päivänä. Tavoitteena on antaa valmistetta 3 peräkkäisenä päivänä, mutta käytännön syistä aikaa saatetaan joutua lyhentämään. Hoitohenkilökunta mittaa tutkittavan verenpaineen ja sykkeen, minkä lisäksi tutkittavaa pyydetään täyttämään subjektiivinen vieroitusoirekysely (SOWS, liite 1). Mittaukset tapahtuvat ennen lääkkeenantoa sekä ½, 2 ja 12 tunnin päästä antamisen jälkeen. Hoitohenkilökunta täyttää kliinisen vieroitusoiremittarin (COWS, liite 2) ennen lääkkeenantoa ja ½ tuntia antamisen jälkeen. Hoitohenkilökunta seuraa tutkittavien vointia tavallista tiiviimmin valmisteen antamisen jälkeen ja kirjaavat havainnot ylös.

Taulukko 12. Tutkimuksen alustava aikataulusuunnitelma.

Ajankohta	Toimenpiteet
Elo- Syyskuu 2010	Potilaiden ja henkilökunnan informointi tutkimuksesta Avoin pilottikoe osastolla oleville potilaille (n=2), joilta pyydetään myös tietoinen suostumus kirjallisesti
Lokakuu 2010	Viikko 40 Viikko 41 Viikko 42 Viikko 43 Kliininen vaihe alkaa (n=6)
Marraskuu 2010	Viikko 44 Viikko 45 Viikko 46 Viikko 47 Kliininen vaihe päättyy
Joulukuu 2010	Viikko 48 Viikko 49 Viikko 50 Viikko 51 Viikko 52 Tutkittavien viimeinen haastattelukerta
Vuosi 2011	Tulosten käsittely, johtopäätökset, julkaiseminen

Koska KYS:in huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikalla ei ole mahdollisuutta toimittaa opioidikorvaushoitovalmisteita valvotusti viikonloppuisin, lääkkeet toimitetaan silloin Kuopion Seudun Päihdepalvelusäitiöstä. Säätäjä käytetään apuna myös tutkimusvalmisteiden jakelussa viikonloppuisin, mutta siellä ei tehdä muita tutkimukseen liittyviä toimenpiteitä.

Taulukko 13. Hahmotelma potilaille annettavista valmisteista 4 viikkoa kestävästä kliinisen kokeen aikana. Valmisteen luovuttaja tai potilas ei tiedä, sisältääkö valmiste metadonin lisäksi naloksonia.

Potilasnumero	Tutkimusviikko			
	1.	2.	3.	4.
1	m	m	K	K
2	m	K	m	K
3	m	K	K	m
4	K	K	m	m
5	K	m	K	m
6	K	m	m	K

m = metadoni, K = metadoni-naloksoniyhdistelmävalmiste

Varsinaiseen kliniseen kokeeseen liittyy useita eri arviointilomakkeita, joita täytetään tutkimuksen eri vaiheissa (taulukko 14). Lomakkeet täytetään yhdessä hoitajan kanssa. Tällä varmistetaan lomakkeiden asianmukainen täyttäminen, minkä lisäksi tulosten tulkintaa varten tarvitaan tieto tutkittavan saamasta lääkityksestä eri viikkoina.

Ennen klinisen kokeen alkua tutkittavilta kysytään mielipidettä uudesta kaupallisesta metadonivalmisteesta (2 mg/ml) verrattuna aiemmin käytössä olleeseen omavalmistemetadoniin (5 mg/ml) (Kyselylomake A, liite 3). Samalla kartoitetaan päihdekäyttöä tutkimusta edeltävän kuukauden aikana Treatment Outcomes Profile (TOP) -haastattelulomakkeen avulla (liite 4). Jokaisen koeviikon alussa ja lopussa arvioidaan vieroitusoireiden voimakkuutta. Koeviikon lopussa kysytään mm. muutoksista vieroitusoireiden voimakkuudessa tai määrässä, mahdollisista makueroihin liittyvistä havainnoista sekä valmisteen suonensisäisestä käytöstä (Kyselylomake B, liite 5). Neljännen viikon viimeisellä haastattelukerralla tutkittavilta kysytään heidän näkemyksiään laimeamman metadonivalmisteen ja uuden yhdistelmävalmisteen vaikutuksista korvaushoitovalmisteiden väärinkäyttöön (Kyselylomake C, liite 6). Samalla kartoitetaan tutkimuksen aikana esiintynyttä päihteiden käyttöä (TOP-lomake, liite 4). Tutkittavia haastatellaan vielä kerran 4 viikon kuluttua, jolloin heidän kuluneen kuukauden aikaista päihteiden käyttöään arvioidaan (TOP-lomake, liite 4).

Taulukko 14. Eri arviointilomakkeet varsinaisen klinisen kokeen aikana.

Lomake	Ajankohta				
	ennen alkua	koeviikon alussa	koeviikon lopuksi	kokeen päättyessä	kokeen jälkeen
TOP	x			x	x
Kyselylomake A	x				
Kyselylomake B			x		
Kyselylomake C				x	
COWS		x	x		
SOWS		x	x		

TOP = Treatment Outcomes Profile -lomake (suomenkielinen versio) (liite 4)

Kyselylomake A, B ja C = tutkimusta varten kehitetyt arviointilomakkeet (liitteet 3, 5 ja 6)

COWS = kliininen vieroitusoiremittari (liite 2)

SOWS = subjektiivinen vieroitusoiremittari (liite 1)

Tutkittavien verenpaine ja syke mitataan aina uuden tutkimusviikon alussa. Virtsanäytteitä saatetaan ottaa normaalin hoitokäytännön mukaisesti huumeeseulaa varten. Tutkimuksen aikana tutkittavia hoidetaan muilta osin normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Edellä kuvatulla tavalla saatuja tietoja voidaan käyttää tutkimuksessa hyödyksi. Tutkimuskäynnit pyritään järjestämään niin, ettei tutkittaville tule ylimääräisiä käyntejä vastaanotolle. Potilaiden arkielämään tutkimuksella ei pitäisi olla vaikutusta. Palkkioita tai matkakorvauksia ei tutkittaville makseta.

Metadoniannos pidetään vakiona koko tutkimuksen ajan, eikä tutkimus vaikuta potilaiden yksilöllisten kotiannosten lukumäärään. Jokaisen uuden tutkimusviikon ensimmäinen lääkeannos otetaan kuitenkin valvotusti, ja seuraavana päivänä tutkittavaan ollaan yhteydessä puhelimitse. Tällä pyritään parantamaan tutkimuksen turvallisuutta. Kotiannokset toimitetaan pulloissa, joiden etiketissä mm. korostetaan, että valmiste saattaa sisältää naloksonia ja että liuoksen injisointi voi olla hengenvaarallista.

Aiemmissä tutkimuksissa tutkittavat ovat raportoineet tutkimuksen alussa vieroitusoireita riippumatta siitä, ovatko he saaneet yhdistelmävalmistetta vai eivät (Parwatikar ja Knowles 1973, Bell ym. 2009). Koska tutkimusasetelmissämme (taulukko 12) tutkittavien samaa valmiste voi vaihdella viikon välein, pystymme paremmin erottamaan kokeen alkuun liittyvät vieroitusoireet todellisista (naloksonin aiheuttamista) vieroitusoireista. Hätätilanteiden, vakavien komplikaatioiden tai muiden yllättävien ongelmien varalta jätetään kirjallinen toimintaohje mm. päivystävälle lääkärille. Mikäli metadoniannos osoittautuu tutkimuksen aikana riittämättömäksi (syynä esimerkiksi opioiditoleranssin muuttuminen tai naloksoni), toimintaohjeessa neuvotaan menettelytavat ja edellytykset sokkoutuksen purkamiselle tai tutkimuksen keskeyttämiselle kyseisen tutkittavan kohdalta. Tutkittavat on vakuutettu potilasvahinkovakuutuksen kautta.

Tutkittavien viimeisen haastattelukerran jälkeen sairaala-apteekissa ja huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikalla säilytetty numerokoodiavain avataan, ja tieto valmisteiden antojaksoista kerrotaan tutkittaville ja henkilökunnalle. Tutkittavilla on mahdollisuus osallistua tutkimusta käsittelevään keskustelutilaisuuteen noin 1 – 2 kuukauden kuluttua tutkimuksen jälkeen KYS:in huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikan tiloissa.

Tutkimusryhmämme vastaa, että tutkimuksessa mukana olevat yhteistyötahot ovat tietoisia tutkimukseen liittyvistä toimenpiteistä ja aikatauluista. Myös esimerkiksi tutkimuksessa avustavan henkilökunnan mielipiteet otetaan huomioon jo tutkimusta valmisteltaessa.

7.1.3 Yhdistelmävalmiste ja kemialliset tutkimukset

KYS:in huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikan metadonikorvaushoitopotilaat saavat kaupallista Methadone Martindale Pharma® 2 mg/ml -oraaliliuosta. Tutkimuksen aikana kyseinen liuos toimii vertailuvalmisteena. Valmistaja takaa liuoksen säilymisen 1 kuukauden ajan pakkauksen avaamisesta (Pharmaca Fennica 2011).

KYS:in sairaala-apteekki valmistaa tutkimusta varten metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen (metadonia 2 mg/ml, naloksonia 0,04 mg/ml, suhde 50:1) lisäämällä lääketieteelliseen käyttöön sopivaa naloksonia (valmistaja Macfarlan Smith Ltd) edellä mainittuun kaupalliseen valmisteeseen. Suhde (50:1) on valittu aiempien tutkimustulosten perusteella (Loimer ym. 1991, Bell ym. 2009). Tutkittavien saamaa metadoniannosta ei muuteta.

Kaupallisen valmisteen oletetaan peittävän aiemmassa tutkimuksessa karvaana pidetyn naloksonin maun, sillä se sisältää aromiaineita (Bell ym. 2009, Pharmaca Fennica 2011). Lisäksi osa työryhmämme jäsenistä arvioi naloksonin makua maistamalla naloksonia sisältävää Naloxon B. Braun® 0,4 mg/ml –injektionestettä. Makua pidettiin lähes neutraalina.

Tutkimusasetelman mukaan tutkittavat saavat kotiannoksia normaalin käytännön mukaisesti, joten yhdistelmävalmisteen säilyvyys, stabiilisuus ja yhteensopivuus varmistetaan ennen kliinisen kokeen aloittamista. Tutkimukset tuloksineen on tarkemmin käsitelty Salla Kalsin pro gradu -tutkielmassa (Itä-Suomen yliopisto, kirjoitushetkellä 27.1.2011 vielä julkaisematon).

7.1.4 Tulosten analysointi

Koska Suomessa opioidikorvaushoidossa olevat saavat pääsääntöisesti buprenorfiinia ja tutkimus suoritetaan vain yhdessä päihdehuollon toimipisteessä, tutkittavien lukumäärä jää pieneksi (arvioitu $n = 6$). On korostettava, että tutkimuksen tavoitteena on ensisijaisesti varmistaa yhdistelmävalmisteen kliininen siedettävyyys. Vasta tämän jälkeen valmisteella voidaan tehdä laaja-alaisempi ja pitkäkestoisempi tutkimus, jonka avulla voidaan luotettavammin arvioida valmisteen sopivuus kliiniseen käyttöön.

Saatuja tuloksia analysoidaan tilastollisin menetelmin Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows -ohjelman avulla. Koska oletettu osallistujamäärä jää pieneksi, suhtaudutaan tilastollisesti merkittäviin eroihin hyvin kriittisesti. Avoimia vastauksia tulkitaan tapauskohtaisesti, ja keskeistä on tulosten laadullinen analysointi. Yksittäisen tutkittavan tunnistaminen ei ole mahdollista, sillä ennen tietojen analysointia tiedoista poistetaan henkilötiedot. Tutkimustiedostoa ja tutkimuksessa kerättyjä lomakkeita säilytetään KYS:in tutkimusarkistossa 15 vuotta, minkä jälkeen ne hävitetään salassapitosäädösten mukaisesti.

7.2 Lupahakuprosessi

Ihmisillä tehtävä kliininen tutkimus vaatii useiden erilaisten lupien hakemista ja tutkimusilmoitusten tekemistä. Tutkimuksen yleisenä edellytyksenä on, että sen on oltava lääketieteellisesti perusteltu (Määräys ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista 1/2007). Lisäksi tutkittavien hyvinvointi on asetettava tieteen ja yhteiskunnan etujen edelle. Lääketieteellisiä tutkimuksia koskevan lain (488/1999) mukaan kliiniset lääketutkimukset on suunniteltava, suoritettava ja raportoitava hyvän kliinisen tutkimustavan (Good Clinical Practice, GCP) periaatteiden mukaisesti. Tällä pyritään mm. varmistamaan tutkimustulosten jäljitettävyyden ja oikeudenmukaisuuden (Määräys ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista 1/2007). Lisäksi on otettava huomioon useita kansallisia ja kansainvälisiä lakeja ja periaatteita.

Tutkimuksemme suoritetaan tutkijalähtöisesti, ja kustannukset hoidetaan KYS:in sairaala-apteekin kautta. Tästä syystä varsinaisen rahoitussuunnitelman tekoa tai erityisvaltionosuuden (EVO) tutkimusrahoituksen hakua ei koettu tarpeelliseksi. EVO-rahoituksen edellytysten täyttymistä pidettiin myös epätodennäköisenä.

Tässä osiossa kuvataan tutkimuksemme lupahakuprosessissa mukana olevat tahot sekä heille toimitetut hakemukset tiivistetysti. Täytettyjä hakemuksia ja lomakkeita ei ole niiden lukumäärän ja pituuden johdosta sisällytetty tämän työn liitteiksi. Asiasta kiinnostuneet voivat kääntyä tutkimusryhmän johtajan puoleen alkuperäisten tekstien saamiseksi.

7.2.1 Tutkimuseettinen toimikunta

Ihmisillä tehtävään kliiniseen tutkimukseen vaaditaan pääsääntöisesti tutkimuseettisen toimikunnan puoltava lausunto (Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 488/1999). Toimikunta on sairaanhoitopiirin hallituksen asettama. Kirjoitushetkellä (27.1.2011) ennakoilmoitus kliinisestä tutkimuksesta tulee tehdä Sosiaali- ja terveystieteiden lupa- ja valvontaviraston (Valvira) alaisuudessa toimivaan valtakunnalliseen lääketieteelliseen tutkimuseettiseen toimikuntaan (TUKIJA, perustettu 1.10.2010). Kyseinen toimikunta päättää antaako eettisen lausunnon valtakunnallinen vai alueellinen toimikunta. Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin

tutkimuseettinen toimikunta vastasi lupahakemuksemme käsittelystä, sillä hakemus tehtiin ennen kuin uusi määräys tuli voimaan.

Lain mukaan tutkimuseettinen toimikunta ottaa lausunnossaan huomioon erityisesti tutkittavien asemaa ja oikeuksia koskevat näkökulmat sekä itse tutkimuksen asianmukaisuuden ja eettisyyden. Toimikunta kiinnittää huomiota lääketieteellistä tutkimusta koskevien lakien, velvoitteiden, määräyksien ja ohjeiden noudattamiseen. Myös tutkijan ja tutkimuspaikan soveltuvuus arvioidaan (Lehtonen 2011). Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta on laatinut ohjeita ja luonnoksia vaadituista asiakirjoista kotisivulleen (<http://www.psshp.fi/>). Kotisivulla on myös tietoa tutkimuksen kannalta keskeisestä lainsäädännöstä. Toimikunnassa on puheenjohtajan lisäksi vähintään 6 jäsentä, ja edustettuna on oltava tutkimuseettikan, lääketieteen, terveys- tai hoitotieteen ja oikeustieteen asiantuntemus (Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 488/1999). Vähintään kahden jäsenen on oltava ns. maallikkojäseniä. Maallikkojäsenten, kuten opettajien tai sihteerien, tehtävänä on varmistaa erityisesti, että tutkittaville annettava informaatio on selkeää ja ymmärrettävää.

Tutkimuseettisen toimikunnan lausuntohakemukseen liitettiin:

- Alkuperäinen tutkimussuunnitelma liitteineen (7 kpl)
- Tutkijan oma, erillinen arvio tutkimuksen eettisistä näkökohdista
- Tutkittavalle annettava tiedote ja muu hänelle jaettava materiaali
- Tutkittavan suostumusasiakirja
- Henkilörekisteriseloste
- Muut dokumentit soveltuvin osin
 - Tutkimuksesta vastaavan henkilön (Ulrich Tacke) ansioluettelo.

Hakemuksen liitteet ovat osittain samat kuin Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuselle tehtävässä ilmoituksessa (katso kohta 7.2.2. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus). Tutkimuseettinen toimikunta kokoontuu heinäkuuta lukuun ottamatta joka kuukausi, ja tarkemmat aikataulut ovat nähtävissä toimikunnan kotisivuilta (<http://www.psshp.fi/>). Tarvittaessa eettinen toimikunta voi pyytää tutkimukseen liittyviä lisätietoja yhden kerran. Tutkimuseettinen toimikunta antaa lausuntonsa 60 vuorokauden sisällä. Tutkimussuunnitelman merkittävistä muutoksista tulee ilmoittaa toimikuntaan, mistä lausunto annetaan 35 vuorokauden sisällä. Tutkimuksen päättymisestä tulee ilmoittaa 90 vuorokauden kuluessa. Mikäli tutkimus lopetetaan ennen aikaisesta, siitä on tehtävä ilmoitus 15

vuorokauden kuluessa lopettamisesta. Samalla on selvitettävä lopettamiseen johtaneet syyt. Toimikunta ilmoittaa päätöksistään myös Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuselle.

7.2.2 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Finnish Medicine Agency, Fimea) on sosiaali- ja terveysministeriön (STM) alainen keskusvirasto, joka edistää väestön terveyttä ja turvallisuutta valvomalla lääkkeitä sekä kehittämällä lääkealaa (Laki lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009). Se toimii kliinisiä lääketutkimuksia valvovana viranomaisena. Määräys ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista (1/2007) antaa yksityiskohtaisemmat ohjeet ja vaatimukset noudatettavista laeista. Lääkelaisissa (395/1987) on myös kliinisiä tutkimuksia koskevia yleisiä säädöksiä. Fimealle tehdään ilmoitus kliinisestä lääketutkimuksesta aina kun lääkkeen vaikutuksia tai ominaisuuksia tutkittaessa puututaan henkilön koskemattomuuteen. Fimealla on oikeus tarkistaa tutkimusta koskevat asiakirjat salassapitosäännösten estämättä (Määräys ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista 1/2007).

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuselle tehtävään ilmoitukseen liitettiin:

- Saatekirje, jossa esitellään tutkimus ja sen ominaispiirteet lyhyesti
- Luettelo tutkimuspaikoista ja tutkijoista
- Tutkimuksen vastuuhenkilön ansioluettelo (CV)
- Pyyntö maksuvapautuksesta
- Tutkimussuunnitelma liitteineen (7 kpl)
- Suostumuslomake ja tutkittavalle annettava tiedote
- Tutkimuslääkettä koskevat tiedot (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) sekä siihen liittyvät liitteet (6 kpl)
- EudraCT-lomake (katso 7.2.3 Muut luvat tai ilmoitukset).

Asianmukaisesti täytetyn ilmoituksen jättämisestä lähetetään hakijalle tieto käsittelyn alkamispäivämäärästä ja tutkimukselle annettu numero (Määräys ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista 1/2007). Mikäli ilmoituksen esitarkastuksessa havaitaan puutteita, Fimea voi pyytää lisäselvityksiä ennen varsinaisen käsittelyn aloittamista. Myös käsittelyn aikana voidaan pyytää lisäselvityksiä. Tarvittaessa tutkimussuunnitelmaan voidaan tehdä muutoksia siinä esiintyneiden puutteiden korjaamiseksi. Fimea voi myös kieltää tutkimuksen suorittamisen. Mikäli lisäselvityksiä ei pyydetä, tutkimuksen saa aloittaa 60

vuorokauden kuluttua käsittelyn alkamispäivämäärästä lukien (Läkelaki 395/1987). Tutkimussuunnitelmaan jälkikäteen tapahtuvista merkittävistä muutoksista on ilmoitettava Fimealle. Tällöin tutkimusta ei saa aloittaa ennen kuin 35 vuorokautta on kulunut, minkä aikana Fimea voi pyytää lisäselvityksiä. Tutkimuksen päättymisestä on ilmoitettava 90 vuorokauden kuluessa (Määräys ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista 1/2007).

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen on lisäksi ilmoitettava tutkimuksessa ilmenneistä hengenvaarallisista tai kuolemaan johtaneista odottamattomista vakavista haittavaikutuksista 7 vuorokauden kuluessa (Määräys ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista 1/2007). Tapahtuneeseen liittyvät lisätiedot on toimitettava 8 vuorokauden kuluessa tehdystä ilmoituksesta. Muista odottamattomista vakavista haittavaikutuksista on ilmoitettava 15 vuorokauden sisällä. Muussa tapauksessa haittavaikutuksia ja niiden merkityksiä arvioidaan tutkimuksen päättyessä. Selvitys saaduista tutkimustuloksista toimitetaan vuoden sisällä tutkimuksen päättymisestä. Lisäksi vuosittain on toimitettava luettelo tutkimuksen aikana ilmenneistä vakavia haittavaikutuksia koskevista epäilyistä.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen maksullisista suoritteista (28.1.2010) mukaan kliinisen lääketutkimuksen ilmoituksen käsittelymaksu on 2200 euroa. Koska ulkopuolista rahoitusta tutkimukselle ei ole, liitettiin hakemukseen pyyntö maksuvapautuksesta.

Tutkimuksessa vertailuvalmisteena on myyntiluvan saanut Methadone Martindale Pharma® 2 mg/ml, johon pohjautuen valmistetaan naloksonia sisältävä yhdistelmävalmiste. Koska naloksonia on jo käytössä vastaavanlaisessa yhdistelmävalmisteessa (Suboxone®) sekä muina myyntiluvan saaneina valmisteina (mm. Naloxon B. Braun® 0,4 mg/ml), toimitimme ilmoituksessamme kevennetyn IMPD-dokumentin. Siltä osin kuin esimerkiksi säilyvyystutkimukset eivät olleet ilmoitusta tehtäessä valmiina, niitä täydennetään hakemukseen myöhemmin.

7.2.3 Muut luvat tai ilmoitukset

EudraCT

Kliinisestä lääketutkimuksesta tulee ilmoittaa Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) ylläpitämään kliinisiä tutkimuksia koskevaan tietokantaan (European Clinical Trials Database). Ilmoitusta varten tulee ensiksi pyytää tutkimuksen yksilöivä EudraCT-numero (tämän tutkimuksen numero: 2010-021814-43), jota käytetään mm. Fimealle tehdyissä tutkimuslupahakemuksissa. Tietokantaa varten tulee täyttää erillisessä EudraCT-lomakkeessa pyydetty tiedot, jotka käytännössä käsittelevät tutkimuksen keskeisimpiä asioita kuten tutkimuksen tarkoitusta ja tavoitteita, tutkimusmenetelmiä, tutkimuspaikkaa ja tutkimuksen tilaa (Eur-Lex 2008, Eur-Lex 2009). Täytetty lomake tulostetaan ja toimitetaan sekä paperikopiona että levyllä tallennettuna elektronisena kopiona Fimealle, joka siirtää tiedot tarkastuksen jälkeen EudraCT-tietokantaan.

EudraCT-tietokanta on tiedoiltaan pääosin yhtenevä WHO:n vastaavan tietokannan (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) ja Lääketieteellisten lehtien päätoimittajien kansainvälisen yhdistyksen (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) tietokannan kanssa. Nämä seikat helpottavat Euroopassa tehtävän kliinisen tutkimuksen tilastointia ja seurantaa. Toisaalta kaikki ilmoitetut tiedot eivät välttämättä ole julkisia, kuten tutkimuksen rahoittaja. Toistaiseksi EudraCT-tietokantaan pääsee EMA:n lisäksi vain EU:n jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset. EMA julkaisi maaliskuussa 2011 uuden julkisen EU Clinical Trials Register –tietokannan (www.ClinicalTrialsRegister.eu), jonka tarkoituksena on parantaa EU:n alueella tehtävien kliinisten tutkimuksien läpinäkyvyyttä.

Clinical Trials

Tutkimus rekisteröitiin myös Yhdysvaltojen terveystieteiden viraston (National Institute of Health, NIH) ylläpitämään Clinical Trials –tietokantaan (www.clinicaltrials.gov). Tähän julkiseen tietokantaan on rekisteröity maailmanlaajuisesti yli 100 000 kliinistä tutkimusta. Ilmoitettavat tiedot olivat monilta osin samat kuin EudraCT-tietokantaan tehtävät ilmoitukset. Tietokannan alkuperäisenä tarkoituksena on ollut edistää vakavista taudeista kärsivien pääsyä klinisiin

kokeisiin, joista saattaisi olla heille apua. Julkinen rekisteri myös lisää tutkimuksien läpinäkyvyyttä. Rekisteröinnistä saatua tunnistenumeroa (tämän tutkimuksen tunnus: NCT01160432) tarvitaan, kun tutkimuksen tulokset halutaan julkaista alan tieteellisissä lehdissä. Molempien tietokantojen (Clinical Trials, EudraCT) yhtenä tarkoituksena on myös pyrkiä vähentämään ns. julkaisemisharhaa (publication bias) (Bardy 2008).

Henkilörekisteriseloste

Henkilötietolain (523/1999) mukaan jokaisesta tutkimuksesta, jossa käsitellään ja kerätään henkilötietoja rekisteriksi, on laadittava henkilörekisteriseloste. Henkilörekisteriseloste säilytetään tutkimuksen ajan tutkimusta tekevässä toimipisteessä, jonka jälkeen se arkistoidaan. Rekisteriin muodostuvia tietoja käsitellään arkaluontoisina, sillä ne sisältävät yksityiskohtaisia tietoja tutkittavien terveydestä. Tutkimuksessa kerättävistä tiedoista ja tutkimustuloksista ei tehdä merkintöjä tutkittavien sairauskertomuksiin. Poikkeuksen muodostavat normaalin hoitokäytännön mukaiset toimenpiteet, kuten huumeeseulan tulokset sekä mahdolliset havainnot yhdistelmävalmisteen aiheuttamista haittavaikutuksista. Jälkimmäisessä tapauksessa tieto merkitään pysyväksi tiedoksi KYS:issä käytössä olevaan potilastieto-ohjelmaan (Miranda). KYS:in tietokantoja käytetään ainoastaan tutkittavien taustatietojen keräämiseen, mihin he ovat antaneet kirjallisen suostumuksen. Henkilörekisteriselostetta ei tarvitse toimittaa tietosuojavaltuutetulle, sillä tiedot saadaan suoraan tutkimukseen osallistuvilta ja yksilöivät henkilötiedot (nimi, henkilötunnus) poistetaan ennen tietojen käsittelyä ja analysointia. Henkilörekisteriseloste on kuitenkin toimitettava tutkimuseettiseen toimikuntaan.

Ilmoitus yhdistelmävalmisteesta

KYS:in sairaala-apteekki tekee yhdistelmävalmisteesta ja sen ominaisuuksista ilmoituksen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselle (Fimea). Ilmoituksen sisällöstä on annettu tarkemmat ohjeet määräyksessä ihmisiin kohdistuvista kliinisistä lääketutkimuksista (1/2007). Ilmoitus sisältää mm. arvion valmistettavasta määrästä, valmistusohjeen, tutkimuksen tunnusteen sekä lyhyen selvityksen laadunvalvontamenettelyistä.

Tutkimuspaikan tutkimuslupa

Lupa tutkimuksen tekemiselle KYS:in alaisuudessa toimivissa yksiköissä (Julkulan sairaalan päihdepsykiatrian osasto 2706, Puijon sairaalan huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikka 3706) haetaan täyttämällä KYS:in kotisivuilta löytyvä tutkimushanke-esitys (ei evo-rahoitteinen). Lomakkeessa mm. kuvaillaan tutkimus lyhyesti ja selvitetään mahdolliset rahoittajat. Organisaation antamaa lupanumeroa (tämän tutkimuksen numero: 5703433) käytetään Fimealle lähetetyssä saatekirjeessä sekä osana Clinical Trials ja EudraCT -tietokantoihin tehtyä ilmoitusta. Yksityisen terveydenhuollon toimipaikassa tehtävään kliiniseen tutkimukseen ei tarvittaisi edellä mainitun kaltaista virallista tutkimuspaikan tutkimuslupaa (Lehtonen 2011).

8 Tulokset

8.1 Naloksonin hankkiminen

Lääketieteelliseen käyttöön sopivan naloksonin hankkiminen tutkimusta varten osoittautui vaikeaksi. Alustavia säilyvyystutkimuksia valmisteltaessa naloksoni oli päässyt loppumaan sitä toimittavista lääketukkukaupoista, eikä tulevista toimituksista ollut tietoa. Muista lähteistä saatavaa naloksonia pidettiin liian kalliina, sillä hankittavat vähimmäismäärät saattoivat olla kilojen luokkaa, eikä tutkimuksellamme ollut kaupallista rahoittajaa. Naloksonia olisi voitu saada maksutta erä tutkimusta varten eräältä kansainväliseltä lääketehaalalta, mutta vastaanottamiseen liittyvä vaatimus useiden laaja-alaisten englanninkielisten dokumenttien ja selvitysten kirjoittamisesta koettiin liian työlääksi. Lopulta onnistuimme saamaan tutkimukseen sopivaa naloksonia tarvittavan määrän Macfarlan Smith Ltd:ltä. Kustannukset ja tilaaminen hoidettiin KYS:in sairaala-apteekin kautta, eikä tutkimusryhmämme siihen varsinaisesti osallistunut. Tehtaalta saimme myös naloksonierän analyysitodistuksen sekä tehtaan GMP-sertifikaatin jälkikäteen pyydettyinä. Naloksoni täyttää mm. Euroopan farmakopean asettamat vaatimukset.

Farmaseuttisen kemian proviisoriopiskelija Salla Kalsi kuvaa omassa pro gradu - tutkielmassaan yksityiskohtaisemmin naloksonilla sekä metadonilla tehdyt kemialliset säilyvyystutkimukset ja laadunvarmistusmenetelmät (Itä-Suomen yliopisto, kirjoitushetkellä 27.1.2011 vielä julkaisematon). Kirjoitushetkellä (27.1.2011) olevien tietojen perusteella ongelmia ei ole ilmennyt (Salla Kalsi, Itä-Suomen yliopisto, henkilökohtainen tiedonanto).

8.2 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

8.2.1 Lisäselvityspyyntö I

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Fimea) ei hyväksynyt alkuperäistä hakemustamme, vaan vaati tutkimusluvan myöntämiseksi useita lisäselvityksiä (liite 7). Selvityksiä vaadittiin niin tutkimusasetelmasta, otoskoon pienuudesta kuin yhdistelmävalmisteen säilyvyydestäkin.

Osa vaadituista selvityksistä oli tutkimusryhmämme mielestä perusteltu ja selvitetty vaaditulla tarkkuudella jo alkuperäisessä tutkimussuunnitelmassa (versio 1.2, 31.5.2010). Näitä olivat (liitteen 7 kohta 1) tutkimuslääkkeen annostus ja kotiannosten määrä. Tarkkoja annoksia ei tutkimussuunnitelmassa voida määrittellä, sillä tutkimukseen osallistuminen on vapaaehtoista, minkä takia varmuutta tutkimukseen osallistuvista potilaista ei ole vielä lupahakuprosessin aikana. Toisaalta myös mahdolliset muutokset tutkimukseen osallistuvien potilaiden opioiditoleranssissa vaikuttaisivat käytetyn annoksen suuruuteen. Kotilupien määrä voi myös vaihdella ennen tutkimuksen alkua sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskuksen 33/2008 mukaisesti. Vastineessamme kuvasimme kirjoitushetkellä KYS:in huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikalla hoidossa olevien päivittäisten metadoniannosten vaihteluvälin, mikä on 50 – 110 mg ja yhdessä tapauksessa 140 mg.

Tilastollisen analysoinnin hankaluudesta (kohta 3) näin pienellä otoskoolalla (arvioitu $n = 6$) ryhmä oli tietoinen. Tästä ei ollut tehty erityistä voimalaskelmaa hakemusta varten, sillä oli vahva syy olettaa, ettei mahdollinen otoskoko tulisi täyttämään tavallista tilastotieteellistä käsittelyä varten laaditun voima-analyysin kriteereitä. Voimalaskelman puuttumista voidaan kuitenkin pitää selkeänä puutteena. Jälkikäteen laskettu voima-analyysi on tehty Makuchin ja Simonin (1978) menetelmän mukaan (1) (Pocock 1985).

$$(1) \quad n = \frac{2p \times (100 - p)}{d^2} \times f(\alpha, \beta)$$

Ennakoarviona oli, että 90 % tutkittavista saa halutun vasteen alkuperäisestä valmisteesta (p). Kaavan avulla haluamme osoittaa 95 % todennäköisyydellä (α), että yhdistelmävalmisteen teho on huonoimmillaan enintään 10 % alkuperäisen valmisteen tehosta (d). Hyväksymme arvioon 20 % todennäköisyyden (β), että emme kykene osoittamaan yhtä hyvää tehoa, vaikka tehoeroa todellisuudessa olisikaan. Pocockin (1985) mukaan $f(\alpha, \beta)$ annetuilla α ja β -arvoilla on 7,9. Kaavan mukaan otoskoon tulisi tällöin olla 143, jotta voitaisiin osoittaa, ettei yhdistelmävalmiste ole teholtaan huonompi kuin alkuperäinen valmiste. Koska jokainen tutkittava toimii itse omana kontrollinaan, tutkittavien kokonaislukumääräksi jää tällöin 143. Tämä vastaa noin viidesosaa Suomen metadonipotilaiden lukumäärästä (Forsell ym. 2010). Käytännön syistä ryhmäkoon kasvattaminen olisi ollut kohtuuttoman hankalaa (katso kohta 7.1.4 Tulosten analysointi). Pienen ryhmäkoon katsottiin kuitenkin olevan perusteltua tutkimuksen kannalta, sillä

tarkoitus oli siedettävyyden varmistaminen. Käytettäviä tilastollisia menetelmiä ei oltu selvitetty yksityiskohtaisesti (kohta 2), mitä voidaan pitää myös puutteena. Vastineessamme korostimme laadullisen analyysin ja aineiston kuvailun korostumista, sekä nimesimme erilaisia tilastollisia analyysimenetelmiä. Myös edellä mainitut voima-analyysin tulokset perusteluineen lisättiin vastineeseen.

Tutkimusasetelman tarkoitusperä ja turvallisuus kyseenalaistettiin (kohdat 4 ja 5). Yhdistelmävalmisteen toistuvan suonensisäisen käytön aiheuttama kuolettava yliannostusriski on aiheellinen ja tärkeä näkökulma huomioitavaksi metadonikorvaushoitovalmisteen käytön kannalta. Jo ensimmäiset yhdistelmävalmistetta käsittelevät tutkimukset nostivat tämän riskin esille (Nutt ja Jasinski 1974). Näyttöä suuremmasta riskistä ei kuitenkaan ole olemassa. Naloksonin sukulaisen naltreksonin aiheuttamasta vastaavankaltaisesta teoreettisesta yliannostusriskistä on kirjallisuudessa vain niukasti tietoa (katso tarkemmin 5.5.7. Metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen merkitys nykyaikana).

Tutkimuksessamme valmisteen suonensisäisestä käytöstä ja sen vaarallisuudesta siten käytettynä varoitetaan useaan otteeseen. Yhdistelmävalmisteen kliinisen toimivuuden kannalta mahdollisen väärinkäytön aiheuttamien vaikutuksien (vieroitusoireet) selvittäminen on kuitenkin tärkeää, joten niistä kysyminen mm. kyselylomakkeissa on perusteltua. Mikäli tutkimus järjestettäisiin valvotusti, mahdollisuus tämänkaltaisen tiedon saamiseen menetetään, eikä valmisteen toimivuudesta kliinisessä käytössä saada yhtä monipuolista kuvaa. Tämä heikentäisi tulevaisuudessa suoritettavien yhdistelmävalmistetta koskevien kliinisten tutkimuksien potilasturvallisuutta. On huomioitava, että kotilupia saavat potilaat ovat vähintään 2 kuukauden hoidon aikana osoittaneet hoitomotivaatiota, eikä heitä ole syytä epäillä metadonin väärinkäytöstä. Toisaalta yleisellä tasolla tiedetään, että korvaushoidosta saatavaa metadonia (ilman naloksonia) on käytetty väärin injisoimalla kohtalokkain seurauksin. Vastineeseen lisättiin suurin osa edellä mainituista asioista, sekä pidettiin mahdollisena yhdistelmävalmisteen antamista vain valvotusti. Tosin tämä aiheuttaisi muutoksia myös tutkimusta varten kehitettyyn kyselylomakkeeseen (liite 5, kohta 13). Lisäksi vastineessa kuvattiin yksityiskohtaisemmin tutkimuksen kliinistä vaihetta sekä korostettiin kaupallisen valmisteen suurempaa turvallisuutta johtuen sen matalammasta metadonipitoisuudesta (2 mg/ml) verrattuna aiemmin käytössä olleeseen KYS:in omavalmistemetadoniin (5 mg/ml). Kuolettavan annoksen (40 – 50 mg) saadakseen opioideihin tottumaton joutuisi käyttämään kaupallista valmistetta suonensisäisesti arviolta 20

– 25 ml, mikä on epätavallisen suuri volyyymi, sillä huumeiden käyttäjien tavallisesti käyttämä ruiskutilavuus on 2 ml (Ulrich Tacke, henkilökohtainen tiedonanto 13.11.2009).

Yhdistelmävalmisteen ominaisuuksista ja säilyvyydestä haluttiin myös tarkempi selvitys (kohdat 6, 7 ja 8). Yhteensopimattomuudet ja säilyvyys on ollut tarkoitus tutkia ennen kliinisen tutkimuksen alkua, mistä oli maininta tutkimussuunnitelmassa. Yksityiskohtaisia menetelmiä ei oltu kirjoitettu hakemukseen, mikä luonnollisesti oli puute. Lisäselvitystä varten tehtiin suunnitelma yhdistelmävalmisteen yhteensopivuus- ja säilyvyystutkimuksesta. Tutkimuksissa selvitettäisiin monipuolisesti 30 vuorokauden säilyvyys erilaisissa olosuhteissa (mm. kohonnut lämpötila, rasituskokeet). Laadunvalvontakokeissa käytettäisiin mm. Euroopan farmakopean (Ph.Eur, 6. painos) (2.9.40.) Uniformity of dosage units -koetta omien menetelmien (mm. HPLC-analytiikka) lisäksi. Farmaseuttisen kemian proviisoriopiskelija Salla Kalsi tekisi myös tämän laajennetun säilyvyystutkimuksen omaa pro gradu - tutkielmaansa varten Itä-Suomen yliopiston Farmasian laitoksella. Selvityspyynnössä kyseenalaistettiin valitsemamme pitoisuusraja (90 – 110 %). Koska kaupallisen valmisteen pitoisuusraja on 95 – 105 %, ei valmisteseen tehdyn naloksonilisän jälkeen pitoisuusrajaa voida pitää enää samana. Tästä syystä joudumme tyytymään väljempään pitoisuusrajaan. Säilyvyystutkimuksen aikana hyväksymisrajana pidetään metadonin ja naloksonin pitoisuuksille $\pm 10\%$ alkuperäisestä pitoisuudesta eli säilyvyystutkimuksen 0-hetkestä.

8.2.2 Lisäselvityspyyntö II

Fimea ei ollut tyytyväinen annettuun lisäselvitykseen, vaan vaati tutkimusasetelman muuttamista ja uuden selvityksen lähettämistä (liite 8).

Tekemässämme lisäselvityksessä perustelut yhdistelmävalmistelle tehtävistä säilyvyystutkimuksista, yhteensopimattomuuksista ja pitoisuusrajoista olivat riittävät, eikä niistä ollut mainintaa.

Tutkimuksen turvallisuuden, otoskoon ja tilastollisten menetelmien osalta antamamme selvitys ei Fimealle riittänyt. Ensinnäkin vastineemme olisi tullut olla syväluotaavampi tilastollisten menetelmien osalta suhteutettuna otoskokoon. Uudessa vastineessa korostimme jälleen metadonikorvaushoitoa saavien vähäistä määrää sekä ensisijaista tavoitettamme yhdistelmävalmisteen siedettävyyden varmistamisesta. Olisimme myös kiinnostuneita

mahdollisesta makuerosta kaupallisen ja tutkimusvalmisteen välillä. Tutkimuksemme tarkoituksena olisi toimia pohjana laajemmille monikeskustutkimuksille. Vastineessamme päädyimme muuttamaan tutkimussuunnitelmaa niin, että saadut tulokset analysoidaan ainoastaan laadullisesti ja kliiniset löydökset esitetään tapauselostuksina. Tutkimustulosten tilastotieteellisestä analysoinnista siis luovutaan kokonaan pienen osallistujamäärän (n) johdosta.

Keskeinen ongelma oli kuitenkin tutkittavien turvallisuuden varmistaminen, sillä Fimean mukaan suonensisäisesti käytetyn yhdistelmävalmisteen turvallisuudesta ei ole olemassa tutkimusnäyttöä. Koska kotiannoksia annettaessa ei voida estää suonensisäistä käyttöä, Fimea vaatii poistamaan tutkimusasetelmastamme kotiannokset kokonaan. Vastineessamme mainitsemme jo olemassa olevia tietoja suonensisäisesti käytetyn yhdistelmävalmisteen aiheuttamista vieroitusoireista apinoilla ja ihmisillä (Parwatikar ja Knowles 1973, Loimer ym. 1991). Vieroitusoireet ovat lyhytkestoisia ja riippuvat naloksoniannoksesta, mutta voivat aiheuttaa terveystarpeen vakavasta perussairaudesta kuten sydämen rytmihäiriöistä kärsiville. Tutkimusryhmä pitää yhdistelmävalmisteen toistuvaa injisointia vähemmän houkuttelevana, sillä alun vieroitusoireiden provosoitumisen lisäksi kuolettavan annoksen volyyymi on suuri. Tutkimusryhmä pitää suonensisäisesti kerta-annoksena otettua yhdistelmävalmistettä jopa turvallisempina pelkkään metadoniin verrattuna, koska esimerkiksi 50 mg metadoniannoksen yhteydessä saatu naloksoniannos (1 mg) saattaa jopa suojata hengityslamalta ja parantaa mahdollisuuksia hakeutua hoitoon. Uudessa vastineessamme korostamme, että yhdistelmävalmisteen turvallisuutta pelkkään metadoniin verrattuna ei voida selvittää yksiselitteisesti, ja ilman kliinisiä kokeita asia tulee jäämään avoimeksi. Muutamme kuitenkin Fimean vaatimuksesta tutkimussuunnitelmaamme niin, että yhdistelmävalmistettä annetaan vain valvotusti. Kotilupapäivinä tutkittavat saavat mukaansa vain pelkkää metadonia sisältävää korvaushoitovalmistettä. Tämä murtaa osittain kaksoissokkoutuksen, sillä tutkittavien omahoitaja tulee olemaan tietoinen kotilupapäivien metadonilääkityksestä. Lisäksi kyselylomakkeiden täyttöajankohtia joudutaan muuttamaan, sillä tutkittavat eivät enää saa sokkoutettuja valmisteita täysiä viikkoja. Vastineeseen tarkennetaan myös metadonikorvaushoidossa olevien sen hetkiset tarkat vuorokausiannokset.

8.2.3 Lisäselvityspyyntö III

Koska Fimean vastinetta ei kuulunut määräaikaan mennessä, otimme sinne itse yhteyttä. Tutkimuslupahakemuksemme käsittely oli keskeytetty, sillä emme olleet toimittaneet vastineemme mukana uutta virallista tutkimussuunnitelmaa. Fimean edustaja kertoi, että meihin oli yritetty olla yhteydessä asian tiimoilta, mutta tieto ei ollut jostain syytä tullut meille asti. Tutkimusryhmä päätti neuvonpidon jälkeen tehdä virallisen tutkimussuunnitelman, joka toimitettiin Fimealle sähköpostitse yhdessä muutoksia sisältäneiden liitteiden kanssa.

Uuteen tutkimussuunnitelmaan (versio 1.3, 16.2.2011) tehtiin pääasiassa kaikki muutokset, jotka on selvitetty kappaleessa 8.2.2 Lisäselvityspyyntö II. Tutkimuksen tärkein tavoite on yhdistelmävalmisteen siedettävyyden selvittäminen ja sopivuuden osoittaminen tulevia tutkimuksia varten. Tärkeimmät tulomuuttujat ovat vieroitusoireiden ilmaantuminen, yhdistelmävalmisteen siedettävyys ja huomaavatko tutkittavat eroa kaupallisen ja uuden yhdistelmävalmisteen välillä. Tutkimussuunnitelmaan päivitettiin myös ajan tasalla olevat aikataulut ja julkaisusuunnitelmat.

Fimealta saimme 4.3.2011 ilmoituksen, että antamamme lisäselvitys on arvioitu. Tutkimus saadaan aloittaa, mutta sitä ennen on saatava eettiseltä toimikunnalta puoltava lausunto, joka tulee toimittaa myös Fimeaan.

8.3 Tutkimuseettinen toimikunta

Tutkimuseettinen toimikunta hyväksyi 2.2.2010 hakemuksemme (versio 1.0, 15.1.2010) (liite 9). Toimikunta toteaa tutkimuksen olevan tieteellisesti perusteltu, mutta tahtoo muutamiin seikkoihin pieniä muutoksia, ennen kuin tutkimuksen saa aloittaa:

1. Lausuntihakemuksesta puuttui eräiden tutkijoiden nimet.
2. Tutkittaville annettavaan tiedotteeseen on lisättävä, että tutkimuksesta ilmoitetaan Fimealle ja että Fimealla on tarkastusoikeus tutkimustietoihin.
3. Tutkittavan tiedotteesta on poistettava lause ”Tutkimuksen aikana tutkittavat satunnaistetaan kuuteen eri hoito-ohjelmaan.”

Tarvittavien muutosten tekeminen oli vaivatonta. Osa puutteista johtui lievistä huolimattomuudesta (kohta 1 ja osittain kohta 2). Kohdassa 2 tietojen lisäämisellä haluttiin ilmeisesti myös korostaa Fimean oikeutta tarkastaa tiedot henkilötietolain (523/1999) oikeuttamalla tavalla. Kohdassa 3 sitaateissa oleva lause olisi mahdollisesti ollut liian vaikeaselkoinen ja turha tieto tutkittaville, joten sen poistaminen on perusteltua.

Tutkimuksen valmistelun edetessä jouduttiin tekemään muutoksia tutkimussuunnitelmaan. Syitä oli useita: esimerkiksi yhteistyökumppani päätti vaihtaa käyttämänsä korvaushoitovalmisteen tai tutkimusryhmä havaitsi suunniteltujen aikataulujen olevan liian tiukkoja. Muutoksia tapahtui mm. viikonloppuisin tapahtuvassa annosjakelussa, aikatauluissa, tulosten julkaisemiseen liittyvissä asioissa sekä varotoimenpiteissä. Toimikunnalle lähetettiin muutosilmoitus, johon sisällytettiin toimikunnan vaatimat muutokset (versio 1.2, 31.5.2010) (liite 10). Toimikunta hyväksyi tehdyt muutokset.

Fimean hyväksyttyä tutkimuslupahakemuksemme (tieto saatu 4.3.2011) meidän tulee vielä hakea toimikunnan puoltava lausunto tutkimuksellemme, sillä tutkimuksen rakenne on muuttunut monin tavoin. Lausuntoa varten tehdään muutosilmoitus, johon sisällytetään uusin versio tutkimussuunnitelmasta (versio 1.4, 25.2.2011) sekä tarvittavat liitteet, kuten tiedotteet tutkittaville ja selvitys muutosten aiheuttamista vaikutuksista tutkimuksen eettisyyteen. Puoltavan lausunnon saamista ei pidetä ongelmallisena, sillä tutkimuksen rakennetta on muutettu entistä turvallisemmaksi. Mikäli emme olisi saaneet Fimean tutkimuslupaa, eettiselle toimikunnalle olisi ilmoitettu tutkimuksen peruuntumisesta. Kirjoitushetkellä (29.3.2011) muutosilmoitusta ei ole vielä lähetetty.

9 Pohdinta

Aikaisemmat yhdistelmävalmisteella tehdyt tutkimukset ovat olleet monilta osin heikkolaatuisia tai puutteellisia, mutta niistä saadut tulokset ovat kuitenkin olleet lisätutkimuksiin kannustavia. On mielenkiintoista, että tutkimusvalmisteen *tahallisesta toistuvasta suuriannoksisesta suonensisäisestä väärinkäytöstä* mahdollisesti aiheutuvien vakavien haittavaikutusten riski on lupahakuprosessissa merkittävämpi tekijä kuin tutkimusvalmisteen aiheuttamat haittavaikutukset ohjeen mukaisesti käytettynä. Metadonikuolleisuus on Suomessa tilastojen mukaan lisääntynyt merkittävästi, ja suonensisäistä käyttöä tiedetään esiintyvän (Vuori 2009). Naloksonilisin tarkoituksena on vähentää metadonikuolleisuutta, mutta on myös mahdollista, että yhdistelmävalmisteen suonensisäinen väärinkäyttö saattaisikin suurentaa kuolemanriskiä. Voidaan pohtia, tulisiko yhdistelmävalmisteen kliininen käyttö hyväksyä, jos yhdistelmävalmiste lisäisi *tahallisen toistuvan suuriannoksisen suonensisäisen väärinkäytön* takia kuolemantapauksia, mutta vähentäisi *tahallisen kerta-annoksisen suonensisäisen väärinkäytön* aiheuttamia kuolemantapauksia? Mikä olisi tässä tapauksessa hyväksyttävä hyöty-haittasuhde? Tutkimukseen osallistuvat eivät tule saamaan yhdistelmävalmisteen kotiannoksia, joten em. suhteen arviointia ei tutkimuksessamme voida tehdä. Valmisteen siedettävyydestä ja alustavasta soveltuvuudesta kliiniseen käyttöön kuitenkin oletetaan saatavan lisää tietoa.

Tutkittavien turvallisuuden varmistaminen on erittäin tärkeää jokaisessa tutkimuksessa, mutta mikäli tutkimuksesta haluaa täysin riskittömän, se täytyy jättää kokonaan tekemättä. Tämä on kuitenkin eettisesti täysin kestämaton perustelu. Jokaista tutkimusta suunniteltaessa pyritään minimoimaan todennäköisimmät ja vaarallisimmat riskitekijät, mutta täysin niitä ei voida pois sulkea. Tutkimusta arvioitaessa siitä saatavien hyötyjen tulee olla riskejä suuremmat. Pienimuotoisten tutkimusten etuna on, että tutkittaville voidaan tarvittaessa järjestää jopa ympärivuorokautista hoitoa ja valvontaa. Käyttämämme osoitusmenetelmä (”uusi valmiste ei ole huonompi kuin vertailuhoito”, non-inferiority trial) vaatii Huupposen ym. (2011) mukaan erityistä huomiota otoskoon riittävyteen ja käytetyn testin voimaan. Tässä mielessä tutkimuksemme on puutteellinen. Toisaalta tutkimuksemme onkin tarkoitus olla vain valmisteleva tutkimus. Huupposen ym. (2011) mukaan ”hyvän kliinisen lääketutkimuksen koeasetelma on prospektiivinen, satunnaistettu ja kontrolloitu koejärjestely, jolla pyritään tutkimukseen liittyvien harhojen estoon”. Nämä kohdat meidän tutkimuksemme täyttää, sillä tutkimuksemme on prospektiivinen, ja tutkittavat satunnaistetaan saamaan

tutkimusvalmistetta eri järjestyksissä. Koejärjestelymme ei ole täysin kaksoissokkoutettu, mutta luultavasti pystymme välttämään aiemmissa tutkimuksissa havaitut puutteet, sillä annettu valmiste vaihtuu useammin tutkimuksen aikana ja makueroa ei pitäisi kyetä havaitsemaan. Tutkimuksen *laadun* kannalta suurimmaksi puutteeksi jää pieni otoskoko.

Fimean tilastojen mukaan vuosina 1999 – 2009 ilmoitukset kliinisistä lääketutkimuksista ovat vähentyneet kolmanneksella (296 vs. 201) (Mikkonen 2010). Kliinisiä lääketutkimuksia koskevasta byrokratian lisääntymisestä on esitetty kannanottoja niin Suomessa kuin ulkomaillakin (Alhava 2010, Tonks 2010, Lehtonen 2011). Monimutkaisten hakemusten täyttäminen ja lähettäminen hidastaa toiminnan käynnistymistä, mikä vaikuttaa etenkin tutkijalähtöisiin tutkimuksiin (Alhava 2010). Turhaa kuormittavaa työtä voivat joutua tekemään myös kliinistä lääketutkimusta valvovat tahot: esimerkiksi tutkimuseettiset toimikunnat joutuvat kiinnittämään huomiota useisiin yksityiskohtaisiin säädöksiin, joista osa ei edes varsinaisesti liity etiikkaan (Hemminki 2006). Liian yksityiskohtaiset eettiset ohjeet voivat olla jopa arveluttavia, sillä etiikassa ei ole olemassa yhtä ainoata oikeata ajattelu- tai toimintatapaa. Erityisesti terveydenhoitoalalla työskenteleville tulee jatkuvasti vastaan eettisiä ongelmia, jotka täytyy kyetä ratkaisemaan *tilanteen vaatimalla tavalla*.

Kliinisen tutkimuksen tarkka valvonta useiden eri tahojen toimesta on kuitenkin ilman muuta perusteltua. Tutkimussuunnitelmassa olevat puutteet paljastuvat helpommin, kun useat oman alansa ammattilaiset tulkitsevat sitä omasta näkökulmastaan (mm. Huovinen 2009). Näin voidaan pienentää tutkimukseen liittyviä riskejä sekä jopa lisätä tutkimuksesta saatavaa tietoa. Toisaalta arvioijien määrän lisääntyessä myös kritiikki lisääntyy. Huupposen ym. (2011) mukaan mikään muu ei ole yhtä helppoa kuin toisen suunnitelmien kritisointi, joten puutteita – todellisia tai epäoleellisia – löytyy varmasti, kun riittävän kauan asiaa pohtii. Eri toimikunnat tulisikin nähdä tutkimukseen kannustavina ja sitä tukevinä toimijoina eikä pakollisina sensoreina, jotka ”torpedoivat” (tutkijan mielestä) lähtökohtaisesti hyvät ideat. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tutkimusprofessori Elina Hemmingin (2006) mukaan ”säädösten vuoksi tutkijat saattavat joutua valitsemaan asetelman ja menetelmäratkaisuja, jotka ovat toiseksi parhaita tai jopa huonoja. Osasta tutkimussäädöksiä on tullut este näyttöön perustuvalla lääketieteelle ja terveydenhuollolle.” Vuonna 2009 Fimeaan ilmoitettiin 397 olennaista muutosta tutkimussuunnitelmaan, mikä on melkein kaksinkertainen määrä verrattuna samana vuonna tehtyihin tutkimuslupailmoituksiin (201 kappaletta) (Mikkonen 2010).

Vuonna 2009 Fimea pyysi esitarkastuksessa tarkennuksia 29 % ja tarkastusvaiheessa lisäselvityksiä 29 % tapauksista (taulukko 15). Tämän lisäksi 7 % tutkimuslupaa hakeneista keskeytti tai peruutti koko tutkimuksen. Vain 6 % tapauksista Fimea kielsi tutkimuksen suorittamisen. Verrattuna aiempiin vuosiin tarkennuksia tai lisäselvityksiä vaatineiden ilmoitusten osuus on laskenut merkittävästi. Myös keskeytettyjen tutkimusten osuus on laskenut, vaikkakin kieltojen määrä on lievässä kasvussa. Ilmeisesti hakemukset ovat sisällöltään laadukkaampia kuin ennen, mutta huolestuttavinta on ilmoitusten absoluuttisen määrän väheneminen. Voisiko olla, että kokeneet tutkijat vastaavat pääasiassa Suomessa tehdystä kliinisestä tutkimuksesta, mikä selittäisi ilmoitusten hyvän laadun? Vastaavasti epävarmat tai aloittelevat tutkijat saattavat jättäytyä kokonaan kliinisten tutkimusten ulkopuolelle voimavaroja sitovan byrokratian takia.

Lääketeollisuutta on kritisoitu ei-toivottujen tulosten julkaisematta jättämisestä sekä tieteellisiä lehtiä ns. julkaisemisharhasta (publication bias) (Keränen ja Ylitalo 1999, Bardy 2008). Positiiviset löydökset julkaistaan todennäköisemmin kuin ns. nollatulokset, mikä voi antaa vääristyneen kuvan yhdisteen tehosta. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen erikoistutkija Lauri Vuorekosken (2009) mukaan ”lääkeyritykset ovat merkittäviä lääketutkimuksen rahoittajia, ja niiden kaupallinen intressi näkyy tutkimusasetelmissa ja tutkimustuloksien julkaisemisessa.” Mikkosen (2010) mukaan vuonna 2009 Suomessa tehdyistä kliinisistä lääketutkimuksista 75 % sai ulkopuolista rahoitusta. Jos riippumattomat tutkijat ovat luotettavampia tiedonlähteitä kuin kaupallisia intressejä ajavat tahot, eikö erityisesti tutkijalähtöisten tutkimusten tekemiseen tulisi panostaa? Alhavan (2010) mukaan Suomessa onkin tarve ammattimaisille tutkimuskeskuksille, jotka toimisivat tutkijoiden apuna. Suomessa tehtävä kliininen lääketutkimus on tärkeää, jotta voimme paremmin arvioida saatujen tulosten kelpoisuutta väestössämme sekä saisimme uudet lääkkeet nopeammin käyttöömmemme.

Taulukko 15. Fimeaan saapuneet ilmoitukset/hakemukset kliinisistä lääketutkimuksista vuosina 1999 – 2009 (Mikkonen 2010).

	Ilmoitusten lkm	Esitarkastuksen tarkennuspyynnöt		Lisäselvityspyynnöt		Keskeytetty/ peruutettu		Viranomaisen kieltänyt	
		lkm	%	lkm	%	lkm	%	lkm	%
1999	296	177	60	162	55	34	11	n.a.	n.a.
2000	263	152	58	142	54	32	12	1	0,4
2001	287	123	43	189	66	14	5	1	0,3
2002	268	132	49	134	50	19	7	0	0,0
2003	273	143	52	127	47	39	14	1	0,4
2004	293	115	39	138	47	36	12	2	0,7
2005	238	71	30	109	46	52	22	2	0,8
2006	285	60	21	123	43	26	9	4	1,4
2007	250	80	32	92	37	21	8	1	0,4
2008	268	105	39	102	38	18	7	2	0,7
2009	201	59	29	59	29	14	7	6	3,0

n.a., ei analysoitu

Prosessina tutkimusryhmämme tutkimuslupahakuprosessi oli melko monimutkainen. Hyvä ja toteuttamiskelpoiselta tuntunut idea uuden metadoni-naloksoniyhdistelmävalmisteen pienimuotoisesta testaamisesta buprenorfiini-naloksoniyhdistelmävalmisteen tavoin osoittautuikin yllättävän raskaaksi tieksi. Syynä eivät olleet pelkästään hankaluudet tutkimuslupien saamisessa. Koska mahdollinen kliininen koe tulisi suorittaa sairaalassa, tarvittiin sitä varten useita neuvotteluja mm. sekä sairaala-apteekin että sairaalan päihdepsykiatrian osaston henkilökunnan kanssa. Päätösten tekeminen lykkääntyi, kun jouduttiin odottamaan eri yhteistyökumppaneiden näkemyksiä ja tehtävää työnjakoa. Kun alustava tieto uuden kaupallisen metadonivalmisteen myyntiluvasta saatiin, hidasti se asioiden etenemistä entisestään, sillä muutokset sairaalan ja sairaala-apteekin metadonikorvaushoitovalmisteessa vaikuttivat väkisinikin tutkimusryhmämme suunnitelmiin. Tutkimuksen suorittamista sellaisella valmisteella, joka muutenkin poistuisi kliinisestä käytöstä lähitulevaisuudessa, pidettiin turhana. Säilyvyystutkimusten suunnittelemista ja suorittamista varten tarvittiin tutkimusryhmän ulkopuolista apua. Myös vaadittujen laajempien säilyvyystutkimuksien suunnittelu ja toteuttaminen toivat lisäkuormitusta. Tutkimusta varten tarvittun naloksonin hankkimisen vaikeus viivästytti analyysilaboratorion pystyttämistä sekä eri analyysimenetelmien validointia. Melkeinpä voisi väittää, että tutkimusprosessin aikana ainoa aikataulun mukaisesti edennyt asia oli hakemustemme käsittelyajat tutkimuseettisessä toimikunnassa ja Fimeassa. Tähänkin saatiin pieni poikkeus aikaiseksi, kun Fimea epäonnistui informoimaan työryhmäämme annetun toisen lisäselvityksen riittämättömyydestä. Onneksi emme ryhtyneet tekemään

monikeskustutkimusta tai hakeneet ulkopuolista rahoitusta! Huupposen ym. (2011) mukaan kliinisen lääketutkimuksen valmistelevat toimenpiteet vievät usein merkittävän osan tutkijoiden ajasta, mikä on helppo allekirjoittaa. On lohdullista, että yli puolitoista vuotta kestänyt projekti lopulta johti tutkimusluvan saamiseen.

Hankkeestamme on ollut hyötyä monella tapaa, vaikka emme ole vielä edenneet edes kliiniseen vaiheeseen. Meidän kauttamme KYS:in sairaala-apteekki sai tiedon markkinoille tulevasta kaupallisesta metadonivalmisteesta, johon he päättivät siirtyä lääketurvallisuuden ja kustannustehokkuuden perusteella. Projektin myötä syntyi kahden pro gradu -tutkielman erikoistyöosuudet, ja jo saatuja tuloksia saatetaan käyttää väitöskirjan osana. Hakulupaprosessissa mukana olevat saivat päivitettyä tietämyksensä viimeisimmistä muutoksista tutkimusluvan hakemiseen liittyvässä lainsäädännössä, mistä on heille hyötyä seuraavaa kliinistä tutkimusta suunniteltaessa.

Seuraava vaihe olisi siis suorittaa suunnittelemamme kliininen koe ja arvioida siitä saatuja tuloksia. Mikäli tulokset ovat positiiviset, seuraava samankaltainen kliininen tutkimus tulisi toteuttaa monikeskustutkimuksena, jotta osallistujamäärä olisi riittävän suuri tilastotieteellistä analysointia varten. Myös kotilupien saaminen uudella yhdistelmävalmisteella olisi toivottava muutos, jotta valmisteen toimivuus todellisessa käyttöympäristössä selviäisi. Nämä seikat luonnollisesti aiheuttaisivat lisäkustannusten ohella entistä monimutkaisempaa byrokratiaa ja käytännön järjestelyitä. Metadonilla ei ole enää patenttisuojaa voimassa, eikä lääketeollisuudellakaan tunnu olevan intressejä yhdistelmävalmisteen tutkimiselle, joten tutkijalähtöinen kliininen lääketutkimus lienee ainoa vaihtoehto asian viemiseksi eteenpäin. Toivottavasti tälle eettisesti monimutkaiselle ja kliinisesti hankalalle projektille löytyy jatkajia.

Hyvin suunniteltu on kuitenkin puoliksi tehty – ainakin teoriassa!

LÄHTEET

Alhava S: Loppuvatko kliiniset lääketutkimukset Suomessa? *Farmasia* 12, 2010

Anglin MD, Conner BT, Annon J, Longshore D: Levo-alpha-acetylmethadon (LAAM) versus methadone maintenance: 1-year treatment retention, outcomes and status. *Addiction* 102(9): 1432-1442, 2007

Ansermot N, Albayrak Ö, Schlaäpfer J ym.: Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone – Impact on QTc Interval. *Archives of Internal Medicine* 170(6): 529-536, 2010

Asali LA, Brown KF: Naloxone Protein Binding in Adult and Foetal Plasma. *European Journal of Clinical Pharmacology* 27(4): 459-463, 1984

Baca CT, Grant KJ: Take-home naloxone to reduce heroin death. *Addiction* 100: 1823-1831, 2005

Bardy A: Poistaako lääketutkimusten rekisteröinti julkaisuharhan? *Duodecim* 124(12): 1329-1330, 2008

Bell J, Shearer J, Ryan A, Graham R, Korompay K, Rizzo S, Sindhusake D, Somogyi AA: The acceptability, safety, and tolerability of methadone/naloxone in a 50:1 ratio. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 17(3): 146-153, 2009

Berkowitz BA: The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone (abstract). *Clinical Pharmacokinetics* 1(3): 219-230, 1976.

Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL: Lack of Reduction in Buprenorphine Injection After Introduction of Co-Formulated Buprenorphine/Naloxone to the Malaysian Market. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 35(2):68-72, 2009

Butler DF, Lund JJ: Pruritus and Systemic Disease. Päivitetty 21.5.2010. Haettu Internetistä 25.11.2010 osoitteesta: <http://emedicine.medscape.com/article/1098029-overview>

Calimlim JF, Wardell WM, Lasagna L, Gillies AJ, Davis HT: Effect of naloxone on the analgesic activity of methadone in a 1:10 oral combination. Time and cost of flirting with the null hypothesis in tests of equivalence. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 15(6): 556-564, 1974

Clarke SFJ, Dargan PI, Jones AL: Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *The Journal of Emergency Medicine* 22: 612–616, 2005

Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A: The effect of methadone and its role in fatalities. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 19(8): 565-576, 2004

Darke S: The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment 3: Moderators of Treatment Outcome. Kirjassa: Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies. Toim. Ward J, Mattick RP, Hall W. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1998

Davis AM, Inturrisi CE: *d*-Methadone Blocks Morphine Tolerance and N-Methyl-D-Aspartate-Induced Hyperalgesia. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 289(2): 1048-1053, 1999.

Davis MP: Methadone as a rescue for failed high-dose opiate therapy for catastrophic pain. *Supportive Care in Cancer* 8(2): 138-140, 2000

Dole VP, Nyswander M: A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *The Journal of the American Medical Association* 193(8): 646-650, 1965

Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CMJ, Naidoo D, Graudins A: Population Pharmacokinetics in Intravenous, Intramuscular, and Intranasal Naloxone in Human Volunteers. *Therapeutic Drug Monitoring* 30(4): 490-496, 2008

Eur-Lex. II Information. Information from European Union institutions and bodies. Commission. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to

be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union* 51(C168/02), 2008

Eur-Lex. II Information. Information from European Union institutions and bodies. Commission. Communication from the Commission — Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. *Official Journal of the European Union* 52(C28/01), 2009

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): Figure HSR-2. Estimated number of clients in opioid substitution treatment (OST) in EU 15–12, 1993–2008. Päivitetty viimeksi 4.1.2011. Haettu internetistä 14.2.2011 osoitteesta: <http://www.emcdda.europa.eu/stats10/hsrfig2>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): Treatment evaluation instruments. Haettu internetistä 22.9.2010 osoitteesta: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index3063EN.html>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): Country overview: Finland. Päivitetty viimeksi 8.11.2010. Haettu internetistä 15.2.2011 osoitteesta: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-overviews/fi>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): Vuosiraportti 2009: Huumeongelma Euroopassa. Haettu internetistä 30.9.2010 osoitteesta: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_93236_FI EMCDDA_AR2009_FI.pdf

Food and Drug Administration (FDA): FDA approves injectable drug to treat opioid-dependent patients. Päivitetty viimeksi 15.11.2010. Haettu internetistä 20.2.2011 osoitteesta: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229109.htm>

Ferrari AS, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E: Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research* 50: 551-559, 2004

Fitzgibbon DR, Ready LB: Intravenous high-dose methadone administered by patient controlled analgesia and continuous infusion for the treatment of cancer pain refractory to high-dose morphine. *Pain* 73(2): 259-261, 2007

Forsell M, Virtanen A, Jääskeläinen M, Alho H, Partanen A: Huugetilanne Suomessa 2010. Kansallinen huumevuosiraportti EMCDDA:lle. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, raportti 40/2010

Friesen C, Roscher M, Alt A, Miltner E: Methadone, Commonly Used as Maintenance Medication for Outpatient Treatment of Opioid Dependence, Kills Leukemia Cells and Overcomes Chemoresistance. *Cancer Research* 68(15): 6059-6064, 2008

Fudala PJ, Johnson RE: Development of opioid formulations with limited diversion and abuse potential. *Drug and Alcohol Dependence* 83(S1): S40-S47, 2006

Gibson A, Degenhardt L: Mortality Related to Naltrexone in the Treatment of Opioid Dependence. NDARC Technical Report No. 229. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia, 2005

Gillman PK: Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *British Journal of Anaesthesia* 95(4): 434-441, 2005

Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE: The *d*- and *l*- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letters* 223(1): 5-8, 1997

Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ: Short Reports: Methadone produces prolonged postoperative analgesia. *British Medical Journal* 284: 630, 1982

Hagelberg N, Pertovaara A: Opioidit. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, ss. 343-362. 7. uudistettu painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007

Hall W, Ward J, Mattick RP: The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment 1: Heroin Use and Crime. Kirjassa: Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid

Replacement Therapies. Toim. Ward J, Mattick RP, Hall W. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1998

Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J: Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *International Journal of Andrology* 32: 131-139, 2007

Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J: Erectile Dysfunction in Men Receiving Methadone and Buprenorphine Maintenance Treatment. *The Journal of Sexual Medicine* 5: 684-692, 2008

Hawkes ND, Richardson C, Evans BK, Rhodes J, Lewis SJ, Thomas GAO: Effect of an enteric-release formulation of naloxone on intestinal transit in volunteers taking codeine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 15(5): 625-630, 2001

Hemminki E: Eettiset toimikunnat ja kliininen lääketutkimus - onko etiikasta tullut lain valvontaa? *Aikakauskirja Duodecim* 122(16): 1967-1968, 2006

Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR: Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Professional Publishing, 2007

Huovinen A-L: Tulehduskipulääkkeiden keskushermostopenetraatio ja vaikutukset tulehduksen välittäjäaineisiin. Pro gradu -tutkielma, farmakologian laitos, Kuopion yliopisto 2009

Huupponen R, Scheinin H, Tuominen J: Kliinisen lääketutkimuksen suorittaminen ja raportointi. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, 2. uudistettu painos. Toimittanut: Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö KT. Kandidaattikustannus Oy, 2011

Inturrisi CE: Clinical Pharmacology of Opioids for Pain. *The Clinical Journal of Pain* 18(4): S3-S13, 2002

Inturrisi CE: Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anestesiologica* 71(8-9): 435-437, 2005

Jaffe JH: Editorial: Can LAAM, like Lazarus, come back from the dead? *Addiction* 102(9): 1342-1343, 2007

Jasinski DR, Martin WR, Haertzen CA: The Human Pharmacology and Abuse Potential of N-allylnoroxymorphone (Naloxone). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 157(2): 420-426, 1967

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH ym.: Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. *The New England Journal of Medicine* 363: 2320-2331, 2010

Juan G, Ramón M, Valia JC, Cortijo J, Rubio E, Morcillo E, Calverley P: Palliative Treatment of Dyspnea With Epidural Methadone in Advanced Emphysema. *Chest* 128: 3322-3328, 2005

Kaiser Health News: Prescription Drug Makers Increasingly Develop Combination Pills, 20.5.2007. Haettu internetistä 26.11.2010 osoitteesta: <http://www.kaiserhealthnews.org/daily-reports/2007/april/30/dr00044589.aspx>

Kalsi S: kirjoitushetkellä 7.1.2011 vielä julkaisematon pro gradu -tutkielma, farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto 2011 (oletettu)

Kalso E: Keskushermoston kautta vaikuttavat kipulääkkeet. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, ss. 642-663. 3. uudistettu painos. Toim. Pelkonen O, Ruskoaho H., Kustannus Oy Duodecim, 2003

Kalso E, Paakkari P, Forsell M: Opioidit pitkäkestoisessa kivussa, 2. uudistettu painos. Lääkelaitos, PunaMusta Oy Tampere, 2009. Haettu internetistä 15.12.2010 osoitteesta http://www.laakelaitos.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/opioidit-opas.pdf

Kanaan M, Daali Y, Dayer P, Desmeules J: P-glycoprotein is not involved in the differential oral potency of naloxone and naltrexone. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 23: 543-548, 2009

Kanof PD, Handelsman L, Aronson MJ, Ness R, Cochrane KJ, Rubistein KJ: Clinical Characteristics of Naloxone-Precipitated Withdrawal in Human Opioid-Dependent Subjects. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 260(1): 355-363, 1992

Katz N: Abuse-deterrent Opioid Formulations: Are They a Pipe Dream? *Current Rheumatology Reports* 10:11-18, 2008

Kaufman RD, Gabathuler ML, Bellville JW: Potency, Duration of Action and pA₂ in Man of Intravenous Naloxone Measured by Reversal of Morphine-Depressed Respiration. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 219(1): 156-162, 1981

Keränen T, Ylitalo P: Kliinisten lääketutkimusten julkaisemisharha. *Duodecim* 115(17): 1828-1832, 1999

Kosten TR, George TP: The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Science & Practice Perspectives* 1(1):13-21 2002. Haettu internetistä 11.1.2011 osoitteesta: <http://archives.drugabuse.gov/PDF/Perspectives/vol1no1/03Perspectives-Neurobio.pdf>

Käsikirja työryhmille Käypä hoito -suositusten laadintaan. 6. uudistettu painos. Käypä hoito -toimitus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Vammalan kirjapaino, 2008

Käypä hoito: Huumeongelmaisen hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä, 2006. Haettu internetistä 1.10.2010 osoitteesta: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/hoi50041>

Latt N, Conigrave K, Marshall J ym.: Addiction Medicine. Oxford Specialist Handbooks, ss. 231. 1. painos. Oxford University Press, New York 2009

Leavitt SB: Methadone-Drug Interactions, 3. painos. *Addiction Treatment Forum*, 2005.
Haettu internetistä 1.10.2010 osoitteesta:
http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/Drug_Interactions.pdf

Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P: When "Enough" Is Not Enough: New Perspectives on Optimal Methadone Maintenance Dose. *The Mount Sinai Journal Of Medicine* 67(5-6): 404-411, 2000

Lehtonen L: Kliinistä lääketutkimusta koskevat säädökset ja ohjeet. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, 2. uudistettu painos. Toimittanut: Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö KT. Kandidaattikustannus Oy, 2011

Leppert W: Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmalogical Reports* 62: 578-591, 2010

Leri F: Co-administration of opioid agonists and antagonists in addiction and pain medicine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 9(8): 1387-1396, 2008

Loimer N, Presslich O, Grünberger J, Linzmayer L: Combined Naloxone/Methadone Preparations for Opiate Substitution Therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment* 8: 157-160, 1991

Luurila H: Intoksikaatiot ja päihteiden käyttöön liittyvät akuuttitilanteet: Opioidimyrkytys. Kirjassa: Akuuttihoito-opas. 12. uudistettu painos. Toim. Elonen E, Mäkijärvi M, Vuoristo M. Kustannus Oy Duodecim, 2008

Magnan J, Paterson SJ, Tavani A, Kosterlitz HW: The Binding Spectrum of Narcotic Analgesic Drugs with Different Agonist and Antagonist Properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 319: 197-205, 1982

Mahé I, Chassany O, Granard A-S, Caulin C, Bergmann J-F: Methadone and edema: a case-report and literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology* 59(12): 923-924, 2004

Martindale: The Complete Drug Reference, 36 painos. Pharmaceutical Press, 2009

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M: Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *The Cochrane Library* 3, 2008

Mattick RP, Oliphant D, Ward J, Hall W: The Effectiveness of Other Opioid Relacement Therapies: LAAM, Heroin, Buprenorphine, Naltrexone and Injectable Maintenance. Kirjassa: Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies. Toim. Ward J, Mattick RP, Hall W. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1998

McGuire W, Fowle PW: Naloxone for opiate-exposed newborn infants. *The Cochrane Library* 4, 2008

Mediuutiset 7.8.2009: Huumekuolemat. Kirjoittanut Ursula Grönvall. Haettu internetistä 12.1.2011 osoitteesta: <http://www.mediuutiset.fi/uutisarkisto/article314896.ece>

Mendelson J, Jones RT: Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug and Alcohol Dependence* 70(2):S29-S37, 2003

Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA, Berger J-C: Naloxone, flumazenil and dantrolene as antidotes. IPCS/CEC evaluation of antidotes series Vol 1. Cambridge University Press 1993. Haettu internetistä 3.10.2009 osoitteesta: <http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/ant01.htm>

Mikkonen E: Kliinisten lääketutkimusten tilasto 2009. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, 2010. Haettu internetistä 4.2.2011 osoitteesta: http://www.fimea.fi/ammattilaiset/kliiniset_laaketutkimukset/tilastotietoa

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A: Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *The Cochrane Library* 1, 2009

Mundipharma: Targin® (oral oxycodone/naloxone prolonged-release tablet) now launching across Europe to control severe chronic pain with significantly reduced risk of opioid-induced

constipation, 26.1.2009. Haettu internetistä 20.12.2010 osoitteesta:
<http://www.mundipharma.co.uk/SiteCollectionDocuments/TARGIN%20launch.pdf>

Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M ym.: Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *International Journal of Clinical Practice* 62(8):1159-1167, 2008

Nilsson M-I, Widerlöv E, Meresaar U, Änggård E: Effect of Urinary pH on the Disposition of Methadone in Man. *Europaen Journal of Clinical Pharmacology* 22(4): 337-342, 1982

Nutt JG, Jasinski DR: Methadone-naloxone mixtures for use in methadone maintenance programs. I. An evaluation in man of their pharmacological feasibility. II. Demonstration of acute physical dependence. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 15(2):156-166, 1974

Parwatikar SD, Knowles RR: Methadone-naloxone in combination for the treatment of heroin addicts. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 14(6):941-948, 1973

Pharmaca Fennica 2011. Haettu internetistä 24.2.2011 osoitteesta: <http://www.terveysportti.fi/>

Pirkola S, Heikman P, Vormaa H, Turtiainen S: Opioidikorvaushoito päihdepsykiatriassa. *Aikakauskirja Duodecim* 123(16):1973-1981, 2007

Pocock SJ: *Clinical Trials – A Practical Approach*, ss. 129-130. 3. painos. John Wiley & Sons Ltd, Iso-Britannia 1985

Purokivi M, Tacke U, Koskela H, Kokkarinen J, Leutola H: Äkillinen hengitysvajaus – metadonikorvaushoidon aloittamiseen liittyvä harvinainen haittavaikutus. *Duodecim* 124: 1753-1756, 2008

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK: *Pharmacology*, ss. 574-581. 5. painos. Elsevier Science Limited, Englanti 2003

Ruuth P, Väänänen T: *Päihdehuollon huumeasiakkaat 2008*. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, tilastoraportti 14, 2009. Haettu internetistä 27.9.2010 osoitteesta:

<http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/47699564-6dd8-4381-973a-0d441c4fd5ba>

Saarikoski ST, Sata F, Husgafvel-Pursiainen K ym.: CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype as a potential modifier of smoking behavior. *Pharmacogenetics* 10:5-10, 2000

Sartain JB, Barry JJ, Richardson CA, Branagan HC: Effect of combining naloxone and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 99(1):148-151, 2003

Sauro MD, Greenberg RP: Endogenous opiates and the placebo effect. A meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research* 58(2):115-120, 2005

Scheinin M: Lääkeaineiden vaikutusmekanismit. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, ss. 27-66. 7. uudistettu painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007

SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2010. Haettu internetistä 28.9.2010 osoitteesta: <http://www.terveysportti.fi/>

Shearer J, Mammen K, Bell J: The acceptability of combined methadone-naloxone treatment: Consumer and provider views on the potential utility of methadone-naloxone. *Drug and Alcohol Review* 29(2): 138-143, 2010

Simojoki K, Vormaa H, Alho H: A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone). *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 3:16, 2008

Smith HS: Opioid Metabolism. *Mayo Clinic Proceedings* 84(7):613-624, 2009

Strain EC, Moody DE, Stoller KB, Walsh SL, Bigelow GE: Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug and Alcohol Dependence* 74(1): 37-43, 2004

Strang J, Manning V, Mayet S ym.: Overdose training and take-home naloxone for opiate users: prospective cohort study of impact on knowledge and attitudes and subsequent management of overdoses. *Addiction* 103: 1648-1657, 2008

Tacke U, Uosukainen H, Kananen M, Kontra K, Pentikänen H: A pilot study about the feasibility and cost-effectiveness of electronic compliance monitoring in substitution treatment with buprenorphine-naloxone combination. *Journal of Opioid Management* 5(6): 321-329, 2009

Tacke U, Holopainen A, Kuoppasalmi K: Päihderiippuvuus. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, 2. uudistettu painos. Toimittanut: Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö KT. Kandidaattikustannus Oy, 2011

Therapeutic Goods Administration: Australian Public Assessment Report for Oxycodone hydrochloride/Naloxone hydrochloride. Department of Health and Ageing, Australian Government, 2010. Haettu internetistä 7.10.2010 osoitteesta:
<http://www.tga.gov.au/pmeds/auspar/auspar-targin.pdf>

Tonks A: Short cuts: Minimising the red tape crippling ethics review (tiivistelmä). *BMJ* 341(7783): 1128-1129, 2010

Trescot AD, Datta S, Lee M, Hansen H: Opioid Pharmacology. *Pain Physician: Opioid Special Issue* 11: 133-153, 2008

Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zyllicz Z: Itch: scratching more than the surface. *QJM: An International Journal of Medicine* 96(1): 7-26, 2003

Uosukainen H: Buprenorfiini opioidikorvaushoidossa – kliininen selvitys naloksonin lisäämisen vaikutuksista ja komplianssin monitoroinnista elektronisen lääkepakkauksen avulla. Pro gradu -tutkielma, farmakologian laitos, Kuopion yliopisto 2009

Uusi-Oukari M: Riippuvuus ja väärinkäyttö. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, ss 419-446. 7. uudistettu painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007

Vuorenkoski L: Lääkeyritysten vaikutus hoitokäytäntöihin. *Duodecim* 125(4): 339-341, 2009

Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R-L: Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat Suomessa vuosina 2005–2007. *Suomen Lääkärilehti* 39(64): 3187-3195, 2009

Ward J, Mattick RP, Hall W: The Use of Methadone During Maintenance Treatment: Pharmacology, Dosage and Treatment Outcome. Kirjassa: Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies. Toim. Ward J, Mattick RP, Hall W. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1998

Ward J, Mattick RP, Hall W: Methadone Maintenance During Pregnancy. Kirjassa: Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies. Toim. Ward J, Mattick RP, Hall W. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1998

Ward P, Sutton M: The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment 4: Cost-effectiveness. Kirjassa: Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies. Toim. Ward J, Mattick RP, Hall W. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1998

Wilcock A: Letter to the Editor: Prolonged-release naloxone can cause systemic opioid withdrawal. *European Journal of Pain* 13: 1001, 2009

Wills S: Drugs of Abuse, ss. 49, 2. painos. Pharmaceutical Press, Iso-Britannia 2005

Winstock AR, Bell J: Clinical Guidelines; Assessing suitability for unsupervised medication doses in the treatment of opioid dependency. The Royal Australasian College of Physicians, 2006. Haettu internetistä 28.9.2009 osoitteesta: <http://www.racp.edu.au/page/about-the-racp/structure/australasian-chapter-of-addiction-medicine>

World Health Organization (WHO): WHO Model Lists of Essential Medicines, 14th edition, 2005. Haettu internetistä 13.1.2011 osoitteesta:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf

World Health Organization (WHO): Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence, 2009. Haettu internetistä 24.9.2009 osoitteesta:
http://www.who.int/substance_abuse/publications/Opioid_dependence_guidelines.pdf

Liite 1. Subjekttiivinen opiaattivieroitusmittari (subjective opiate withdrawal scale, SOWS)

Ole hyvä ja laita rasti siihen ruutuun sen mukaan, miltä Sinusta tuntuu juuri nyt.

	ei lainkaan	lievää	kohtalaista	voimakasta
1. Olen ahdistunut				
2. Minulla on tarvetta haukotella				
3. Hikoilen				
4. Silmät vuotavat				
5. Nenä vuotaa				
6. Ihoni on mennyt kananlihalla				
7. Minulla on vapinaa				
8. Minulla on kylmiä aaltoja				
9. Minulla on kuumia aaltoja				
10. Minun luuni ja lihakseni tuntuvat kipeiltä				
11. Olen levoton				
12. Minulla on kuvottava olo				
13. Tuntuu, että oksentaa				
14. Minun lihakseni nykivät				
15. Vatsani kouristaa				
16. Tekisi mieli pistää suoneen				

Kiitos vaivannäöstä!

Liite 2. Kliininen opiaattivieroitusmittari (clinical opiate withdrawal scale, COWS)

Kliininen Opiaattivieroitusmittari (Clinical Opiate Withdrawal Scale COWS)				
<p>(Suomenkielinen muunneltu versio) Kirjoita joka kohdassa se numero, joka parhaiten kuvastaa potilaan kliinistä löydöstä tai oiretta. Ota huomioon niiden suhde opiaattivieroitukseen. Esim., jos pulssi on nopeutunut, koska potilas on juossut juuri ennen tutkimusta, niin syketaajuuden nousu ei vaikuta kokonaispistemäärään.</p>				
Asteikko: 5-12 = lievät 13-24 = kohtalaiset 25-36 = kohtalaisen vaikeat Yli 36 = vaikeat vieroitusoireet		Arviointiajankohdat:		
Potilaan nimi: _____ Päivämäärä: _____				
Lepopulssi: (lyöntejä/minuutti) <i>Mitataan sen jälkeen, kun potilas on istunut tai ollut makuuasennossa minuutin ajan.</i> 0 Pulssi 80 /min tai sen alle 1 Pulssi 81–100 /min 2 Pulssi 101–120 /min 4 Pulssi yli 120 /min				
Hikoilu: <i>Kuluneen ½ tunnin aikana ilman, että huoneen lämpötila tai potilaan liikkuminen voisi olla vaikuttamassa.</i> 0 Ei itse mainitse vilunväristyksiä tai kuumia aaltoja 1 Kertoo subjektiivisista vilunväristys- tai kuuma aalto -tuntemuksista 2 Punoitus tai havainnot kasvojen kosteudesta 3 Hikipisaroita otsalla tai muualla kasvoilla 4 Hiki valuu pitkin kasvoja				
Fyysinen levottomuus: <i>Tarkkaillaan arvioinnin aikana.</i> 0 Kykenevä istumaan paikallaan. 1 Kertoo paikallaan istumisen olevan vaikeaa, mutta kykenee siihen. 3 Jatkuvaa asennon vaihtamista tai käsien/jalkojen ylimääräistä liikuttelemista. 5 Kykenemätön istumaan paikallaan pidempään kuin muutaman sekunnin ajan.				
Mustaisten koko 0 Pistemäiset pupillit tai koko suhteessa huoneen valoisuuteen 1 Pupillien koko mahdollisesti epäsuhteessa huoneen valoisuuteen 2 Pupillit kohtalaisesti laajentuneet. 5 Pupillit niin laajentuneet, että ainoastaan iiriksen reuna on näkyvissä.				

<p>Luu- ja nivelsäryt: <i>Jos potilas on kärsinyt kivuista jo aiemminkin, vain vieroitukseen liitettävissä oleva ylimääräinen osa huomioidaan</i></p> <p>0 Ei esiinny 1 Lievää, epämääräistä epämukavuuden tunnetta 2 Potilas valittaa kovaa, diffuusia särkyä nivelissä/lihaksissa 4 Potilas koskettelee niveliään tai lihaksiaan eikä kykene istumaan paikallaan epämiellyttävien tuntemusten takia</p>				
<p>Nenän ja silmien vuotaminen: <i>Flunssaan tai allergiaan liittyvää nuhaa ei oteta huomioon</i></p> <p>0 Ei esiinny 1 Nenän tukkoisuutta ja epätavallisen kosteat silmät. 2 Nenän tai kyynelten vuotoa 4 Nenä vuotaa jatkuvasti tai kyyneleet valuvat poskilla</p>				
<p>Ruoansulatuskanavan toiminnan häiriöt: <i>Edellisen puolen tunnin aikana.</i></p> <p>0 Ei oireita. 1 Vatsakramppeja. 2 Pahoinvointia tai vatsa löysällä. 3 Oksentelua tai ripuli. 5 Useita oksentelu- tai ripulijaksoja</p>				
<p>Vapina: <i>Havainnointi käsien ojennusasennossa</i></p> <p>0 Ei vapinaa. 1 Vapinaa voi tuntea, muttei nähdä 2 Vähäistä vapinaa nähtävissä 4 Huomattavaa vapinaa tai lihasnykäyksiä.</p>				
<p>Haukottelu: <i>Tarkkaillaan arvioinnin aikana.</i></p> <p>0 Ei haukottelua. 1 Haukottelua kerran tai kahdesti arvioinnin aikana. 2 Haukottelua kolme kertaa tai useammin arvioinnin aikana. 4 Haukottelua useita kertoja minuutin aikana.</p>				
<p>Levottomuus tai ärtyisyys</p> <p>0 Ei ole</p> <p>1 Potilas kertoo lisääntyvästä ärtymyksestä tai ahdistuneisuudesta 2 Potilas selvästi ärtyisä ja levoton. 4 Potilas niin ärtyisä tai ahdistunut, että arviointiin osallistuminen hankalaa</p>				
<p>Iho kananlihalla</p> <p>0 Iho on tasainen.</p> <p>3 Pystyssä olevat ihokarvat havaittavissa (näkö- tai kosketushavainto) 5 Huomattava ihokarvojen kohoaminen</p>				
<p>Lopulliset pisteet:</p>				

Liite 3. Ennen varsinaisen kliinisen kokeen alkua täytettävä lomake (Kyselylomake A)

LIITE 1

KYSELYLOMAKE A

Selvitys metadoniliuoksen laimentamisen sekä naloksonin lisäämisen vaikutuksista korvaushoitopotilaille (täytetään ennen varsinaisen tutkimuksen alkua)

Hyvä metadonikorvaushoidossa oleva potilas,

Olet osallistumassa tutkimukseen, jossa tutkitaan naloksonin lisäämisen sekä metadoniliuoksen laimentamisen vaikutusta metadonikorvaushoitoon. Huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikan kaikki metadonipotilaat siirretään vuoden 2010 aikana metadoniliuokseen, jonka pitoisuus on 2,0 mg/ml, kun aiempi metadonipitoisuus on ollut 5,0 mg/ml. Uusi liuos on siis laimeampaa kuin ennen, joten millilitroissa mitattuna liuosta tulee ottaa 2,5-kertainen määrä. Itse metadoniannoksen suuruus (milligrammoissa) ei muutu.

Tämän kysymyslomakkeen avulla selvitetään metadoniliuoksen laimentamiseen liittyviä asioita ennen varsinaisen tutkimuksen alkua. Vastatessasi kysymyksiin vertaa nykyistä Methadone Martindale –siirappia aikaisempaan vesipohjaiseen valmisteeseen.

Vastaathan aina jokaiseen kohtaan!

Päivämäärä: _____

Potilaan nimi: _____

						—				
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

Sosiaaliturvatunnus:

- 1. Metadonin vuorokausiannos: _____ mg**
- 2. Aloituspäivämäärä kyseisellä annoksella (noin): _____._____._____**
- 3. Metadonin aiempi vuorokausiannos: _____ mg**
- 4. Laimentamisesta johtuen metadoniliuosta saa nyt mukaan suuremman määrän (millilitroissa). Kuinka liuoksen määrän lisääntyminen vaikuttaa korvaushoitosi?**
Korvaushoito on muuttunut:
 - hankalammaksi
 - ei ole muuttunut mitenkään
 - vaivattomammaksi

Vapaat kommentit: _____

5. Laimentamisesta johtuen metadoniliuoksen maku saattaa olla muuttunut.

Verrattuna aikaisemmin käytössä olleeseen liuokseen, Methadone Martindale –
siirapin maku on

- Huonompi kuin ennen
- Ei ole muutosta
- Parempi kuin ennen

Vapaat

kommentit: _____

VAPAAT KOMMENTIT

Vapaat kommentit mistä tahansa: _____

Kiitos vastauksistasi!

Liite 4. Suomenkielinen versio Treatment Outcomes Profile (TOP) -lomakkeesta

Treatment Outcomes Profile (suomenkielinen versio): "Suomi-TOP"

Potilaan nimi **hetu** **Omahoitajan nimi**
 / / 20 **sukupuoli:** M N **hoidon vaihe:** alku väliarvio
 loppu hoito jo päättynyt

TOP- haastattelun pvm.

Osa 1: Päihteiden käyttö huom: käytä EV (ei vastattu) vain, jos ei paljastettu tai ei vastattu

Laita keskimääräinen annos käyttöpäivänä ja päivien lukumäärä jokaista edeltävää neljää viikkoa kohden"

	keskiarvo	vko 4	vko 3	vko 2	vko 1	yht.
a) alkoholi	<input type="text"/> an./vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
b) opiaatit	<input type="text"/> g/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
c) crack-kokaiini	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
d) kokaiini	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
e) amfetamiini	<input type="text"/> g/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
f) kannabis	<input type="text"/> x/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
g) muu aine	<input type="text"/> g/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28

nimi ? _____

Osa 2: Injisointiin liittyvä riskikäyttäytyminen (huom: käytä EV vain, jos ei paljastettu tai ei vastattu)

Päivien lukumäärä, jolloin potilas on injisoinut viimeisten neljän viikon aikana (jollei, laita "0" ja "ei", ja jatka osalla 3)

	vko 4	vko 3	vko 2	vko 1	yht.
a) pistänyt	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
b) pistänyt neulalla tai ruiskulla, jota käyttänyt joku muu?				kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> laita "K", jos jompikumpi "kyllä", muuten "ei"
c) käyttänyt jonkun toisen lusikkaa, vettä tai filteriä?				kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>	

Osa 3: Rikokset (huom: käytä EV vain, jos ei paljastettu tai ei vastattu)

Päivien lukumäärä, jolloin näpistystä, huumeiden myymistä tai muu rikos viimeisten neljän viikon aikana

	vko 4	vko 3	vko 2	vko 1	yht.
a) näpistys	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
b) huumeiden myynti	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
c) ajoneuvon tai ajoneuvosta varastaminen			kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> laita "K", jos jompikumpi "kyllä", muuten "E"	
d) muu omaisuusrikos tai murtovarkaus			kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>		
e) petos, väärennys, kätöntärikos			kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>		
f) päälle karkaaminen tai väkivalta			kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>		

Osa 4: Terveys ja sosiaalinen tilanne (käytä EV vain, jos ei paljastettu tai ei vastattu)

a) Potilaan arvio psykologisesta terveydestään (ahdistuneisuus, masennus ja tunne-elämän ongelmat ja kokemukset)

Huono 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 Hyvä 0-20

Päivien lukumäärä, jolloin ollut töissä tai opiskellut (kurssi, koulu) viimeisten neljän viikon aikana

	vko 4	vko 3	vko 2	vko 1	yhteensä
b) päivät palkkatyössä	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
c) päivät kurssilla, koulussa	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28

d) potilaan arvio omasta fyysisestä terveydestään (fyysisten oireiden vaikutus ja sairauden subjektiivinen haitta)

Huono 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 Hyvä 0-20

Tieto asumisolosuhteista viimeisten neljän viikon aikana

e) akuutti asumisongelma	kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> laita "K" tai "E"
f) vaarassa menettää nykyisen asumismahdollisuuden	kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> laita "K" tai "E"

g) Potilaan arvio elämänlaadustaan kokonaisuudessa (esim. kykenevä nauttia elämästä, tulee toimeen perheen ja partnerin kanssa)

Huono 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 Hyvä 0-20

Suomi-TOP (liite)

ad osa 1: Päihteiden käyttö (tarkennukset)

b) opioidit

	keskiarvo	vko 4	vko 3	vko 2	vko 1	yht.
heroiini	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
buprenorfiini	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
tramadoli	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
muu opioidi	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28

mikä? _____

e) muut amfetamiinit

ekstaasi	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
metamfet.	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28

g) muu aine (esim. bentsodiatsepiinit)

mikä? _____	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
mikä? _____	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28
mikä? _____	<input type="text"/> mg/vrk	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28

ad osa 4b: Terveys ja sosiaalinen tilanne

	vko 4	vko 3	vko2	vko 1	yht
päivät yhdyskuntapalvelussa tai kuntoutavassa työtoiminnassa yms.	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-7	<input type="text"/> 0-28

Korvaushoito, huume-seulatulokset, lääkitys yms.

korvaushoitolääkitys: nimi _____ annos: _____ mg/vrk

mistä lähtien korvaushoidossa (jos tiedossa)? _____ kk/vuosi: ____/____

pos. aineet h-seulassa: vko 4 _____ vko 3 _____ vko 2 _____ vko 1 _____

Lääkitys (nimi, annos, indikaatio):

Komorbiditeettidiagnoosit:

F _____ :

F _____ :

F _____ :

10. Naloksonin lisäämisestä johtuen metadoniliuoksen maku saattaa olla muuttunut.

Verrattuna Methadone Martindale -siirappiin, edellisinä 7 päivänä saamasi liuoksen maku oli

- Huonompi kuin ennen
- Ei ole muutosta
- Parempi kuin ennen

Vapaat kommentit: _____

11. Mielestäni olen saanut edelliset 7 päivää...

- Metadonia
- Metadonia ja naloksonia
- En osaa sanoa

12. (jatkoa edelliseen kysymykseen)

Perustelut: _____

13. Oletko varoituksista huolimatta kokeillut tutkimuksen aikana saamaasi liuosta suonensisäisesti edellisen 7 päivän aikana?

- En
- Kyllä

a. Jos vastasit edelliseen kysymykseen Kyllä:

Mikä oli syynä käyttöön: _____

Miltä valmiste tuntui: _____

Jos sinulla on kokemusta alkuperäisen metadonin suonensisäisestä käytöstä, miltä tämä uusi tuntui siihen verrattuna:

- Heikompi tai huonompi kuin ennen
- Samanlainen
- Voimakkaampi tai parempi kuin ennen

14. Kun olet käyttänyt edellisen 7 päivää käytössä ollutta liuosta ohjeen mukaan eli suun kautta, oletko havainnut edellisen 7 päivän aikana muutosta vieroitusoireissa?

Vieroitusoireita

- Oli harvemmin tai lievempiä
- Ei muutosta
- Oli useammin tai voimakkaammin

VAPAAT KOMMENTIT

Vapaat kommentit mistä tahansa: _____

Kiitos vastauksistasi!

Liite 6. Varsinaisen kliinisen tutkimuksen lopuksi täytettävä lomake (Kyselylomake C)

KYSELYLOMAKE

Selvitys metadoniliuoksista tutkimuksen lopussa

Hyvä metadonikorvaushoidossa oleva potilas,

Huume- ja lääkeriippuvuuspoliklinikka on siirtynyt vuoden 2010 aikana aiemmin käytössä olleesta KYS:in sairaala-apteekin valmistamasta metadoniliuoksesta (5 mg/ml) laimeampaan Methadone Martindale –siirappiin (2 mg/ml). Viime viikkojen aikana tehdyssä tutkimuksessa potilaat ovat saaneet henkilökohtaisen hoito-ohjelman mukaan Methadone Martindale -siirappia yksin tai yhdistettynä naloksoniin (0,04 mg/ml).

Tämän kysymyslomakkeen avulla selvitetään metadoniliuoksen pitoisuusmuutokseen ja naloksonin lisäämiseen liittyviä mielipiteitä. **Kysely tehdään tutkimuksen päättyessä. Kyselylomakkeessa painotetaan koko tutkimusaikaan liittyviä asioita/kokemuksia.**

Vastaathan jokaiseen kohtaan!

Päivämäärä: _____

Potilaan nimi: _____

Sosiaaliturvatunnus:

							—				
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

1. Vaikuttaako mielestäsi metadonin laimentaminen millään tavalla sen laittomaan katukäyttöön (esim. saatujen kotiannosten myyntiin tai jakeluun eteenpäin)?

Laimentaminen

- Vähentää laitonta katukäyttöä
- Ei vaikuta
- Lisää laitonta katukäyttöä

Miksi? _____

2. Vaikuttaako mielestäsi metadonin laimentaminen millään tavalla sen suonensisäiseen käyttöön?

Laimentaminen

- Vähentää suonensisäistä käyttöä
- Ei vaikuta
- Lisää suonensisäistä käyttöä

Miksi? _____

3. Vaikuttaako mielestäsi naloksonin lisääminen millään tavalla metadoniliuoksen laittomaan katukäyttöön (esim. saatujen kotiannosten myyntiin tai jakeluun eteenpäin)?

Naloksonin lisääminen

- Vähentää metadoniliuoksen laitonta katukäyttöä
- Ei vaikuta
- Lisää metadoniliuoksen laitonta katukäyttöä

Miksi? _____

4. Vaikuttaako mielestäsi naloksonin lisääminen millään tavalla sen suonensisäiseen käyttöön?

Naloksonin lisääminen

- Vähentää suonensisäistä käyttöä
- Ei vaikuta
- Lisää suonensisäistä käyttöä

Miksi? _____

5. Jos mietit koko tutkimusaikaa kokonaisuutena, niin oliko eri viikkojen välillä mitään eroa?

- Ei
- Kyllä

Perustelut: _____

VAPAAKOMMENTIT

Vapaat kommentit mistä tahansa:

Kiitos vastauksistasi!

Liite 7. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen lisäselvityspyyntö I

fimea

Lisäselvityspyyntö

1(2)

Helsinki 01.10.2010

KLnro 113/ 2010

EudraCT 2010-021814-43

Itä-Suomen Yliopisto, Kuopion kampus
Ulrich Tacke
Farmakologia ja toksikologia
Yliopistonranta 1 C, PL 1627
70211 Kuopio

Kliininen lääketutkimuksenne

The Safety and Tolerability of Methadone/Naloxone Combination in Opioid Substitution Treatment **5703433**

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea on käsitellyt ilmoituksenne asiakohdassa mainitusta kliinisestä lääketutkimuksesta.

Viitaten Lääkelaitoksen määräykseen Nro 1/2007 *Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset* pyydetään seuraavat lisäselvitykset:

1. Mikä on tutkimuslääkkeen annostus. Paljonko lääkettä annetaan kerralla potilaalle mukaan kontrolloimattomaan käyttöön.
2. Miten tutkimustulokset aiotaan analysoida / käsitellä tilastollisesti?
3. Mihin laskelmaan perustuu oletus, että tilastollisesti merkitseviä muutoksia on ylipäänsä mahdollista syntyä näin pienellä otoksella?
4. Tutkimuksessa oletetaan, että tutkimuslääkettä tullaan käyttämään ohjeiden vastaisesti (kysytään kokemuksista suonensisäisessä käytössä). Eiko lääke tulisi antaa valvotusti, jotta väärinkäyttömahdollisuutta ei olisi? Mikä on peruste sille, että tutkimusta ei tehdä kontrolloiduissa oloissa?
5. Jos lääkettä käytetään ohjeen vastaisesti suoneen, eikö naloksonin mukana olo lisää lääkkeen vaarallisuutta? Onko oletettavaa, että iv-käytössä naloksoni alkuun peittää metadonin vaikutuksia, mikä voi houkuttaa suurentamaan annosta totutun vaikutuksen saamiseksi? Mitä tapahtuu, kun suuren annoksen jälkeen naloksonin lyhyt vaikutus loppuu?
6. Vaikuttavien aineiden (metadoni ja naloksoni) ja/tai apuaineiden mahdollista yhteensopimattomuutta liuoksessa ei ole esitetty. Onko yhteensopimattomuutta tutkittu? Jos on, miten? Jos ei, riittävä perustelu tutkimatta jättämiseen tulee esittää.
7. Yhdistelmävalmisteen laatuvaatimuksessa olevien parametrien valintaa ei ole perusteltu, ei myöskään asetettuja laatuvaatimuskriteerejä. Asetettu pitoisuusraja 90 - 110 % ei vastaa yleisesti hyväksyttyä pitoisuusrajaa (95 - 105 %). Pitoisuusrajaksi tulee asettaa 95 - 105 %, ellei toisin perustella.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingcentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

Mannerheimintie 103b, Helsinki | PL 55, 00301 Helsinki | Puh. 09 473 341 | Faksi 09 714 469
kirjaamo@fimea.fi | www.fimea.fi | Y-tunnus 0921536-6

8. Tutkimuksen toteuttajan on esitettävä suunnitelma säilyvyystudkimusten tekoa varten (mm. säilyvyystudkimusolosuhteet, säilyvyystudkimuksen kesto, säilyvyyssajan laatuvaatimukset jne.).

Lisäselvitykset on toimitettava Fimealle mahdollisimman pian, kuitenkin viimeistään 02.11.2010 mennessä.

Kliinistä tutkimusta ei tule käynnistää ennen kuin tässä kirjeessä pyydettyt lisäselvitykset ovat saapuneet Fimealle ja Fimean kanta niihin on ilmoitettu.



Esko Nuotto
yksikön päällikkö

Kirjeenvaihto-osoite:

*Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkevalmisteiden arviointi 1 -prosessi
Kliiniset lääketutkimukset -yksikkö
PL 55
00301 Helsinki
Fax (09) 4733 4310*

Liite 8. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen lisäselvityspyyntö II



Lisäselvityspyyntö/Kuuleminen 1(2)

Helsinki 25.11.2010 KLnro 113/2010
EudraCT 2010-021814-43

Itä-Suomen Yliopisto, Kuopion kampus
Ulrich Tacke
Farmakologia ja toksikologia
Yliopistonranta 1 C, PL 1627
70211 Kuopio

Kliininen lääketutkimukseenne

The Safety and Tolerability of Methadone/Naloxone Combination in Opioid Substitution Treatment
5703433

Viitaten 27.10.2010 päivättyyn lisäselvitysvastaukseenne, kysymyksiin 1-5 annetut vastaukset eivät ole riittäviä, jotta tutkimuksen voisi suorittaa esitetyllä tavalla. Ei ole saatu vastausta siihen paljonko lääkettä annetaan kerralla potilaalle mukaan kontrolloimattomaan käyttöön (1). Tilastollisen käsittelyn osalta ei kerrota, mitä aiotaan testata ja miten. Vastauksessa kerrotaan käytettävä tilasto-ohjelmisto ja luetellaan erilaisia testejä, ottamatta kantaa siihen, ovatko ne edes relevantteja tilanteessa, jossa tarvittavaa otoskokoa ei ole saavutettavissa (2 ja 3). Vastauksessa todetaan, että metadonin kotiannoksien väärinkäyttö on tutkimuksen yksi perusolettamuksista. Vastauksessa ei esitetä tutkimusnäyttöä kombinaatiovalmisteen turvallisuudesta iv-käytössä, vaikka toisaalta tunnistetaankin kysymys sen mahdollisesti suuremmasta vaarallisuudesta iv-käytössä (4/5).

Ei ole esitetty riittäviä perusteita ja toisaalta turvallisuustakeita tutkimusvalmisteen valvomattomalle kotikäytölle. Lääke on annettava valvotusti, jotta voidaan taata sen asianmukainen ja turvallinen käyttö. On myös kyseenalaista, onko näin pienellä tutkittavien määrällä mahdollista todeta minkäänlaisia relevantteja seikkoja tutkimusvalmisteen ominaisuuksista tai joidenkin ominaisuuksien puuttumisesta. Jotta tutkimuksen voisi toteuttaa, on tutkimussuunnitelmaa näiltä osin muutettava.

Korjattu tutkimussuunnitelma mahdollisine liitteineen tulee toimittaa Fimeaan 27.12.2010 klo 16.15 mennessä. Mikäli muutokset eivät ole riittäviä Fimea tekee päätöksen, ettei kliinistä lääketutkimusta saa aloittaa, eli tehdään päätös hakemuksen hylkäämisestä. Päätös voidaan tehdä, vaikkei selvitystä toimiteta.



Esko Nuotto
yksikön päällikkö

Kirjeenvaihto-osoite:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkevalmisteiden arviointi 1 -prosessi
Kliiniset lääketutkimukset -yksikkö
PL 55
00301 Helsinki
Fax (09) 4733 4310

Liite 9. Tutkimuseettisen toimikunnan lausunto

POHJOIS-SAVON
SAIRAANHOITOPIIIRIN
KUNTAYHTYMÄ

OTE PÖYTÄKIRJASTA

Sivu 1

Tutkimuseettinen toimikunta

02.02.2010

9 §

Tacke Ulrich

Itä-Suomen yliopisto, Kuopio
Farmasian laitos, Canthia

PÖYTÄKIRJANOTE

6 // 2010

6/2010 NALOKSONIN LISÄÄMISEN VAIKUTUS KAUPALLISEN METADONILIUKSEN SIEDETTÄVYYTEEN JA TURVALLISUUTEEN OPIOIDIRIIPPUVAISTEN KORVAUSHOIDOSSA. NAMEKO. TVH TACKE ULRICH.

Lausuntohakemus (18.1.2010)
Tutkimussuunnitelma (15.1.2010)
Tutkimuksesta vastaavan henkilön arvio tutkimuksen eettisistä
näkökohdista (15.1.2010)
Tiedote tutkittavalle, tutkimus huumeepoliiklinikalla (5.1.2010)
Tiedote tutkittavalle, tutkimus Julkulan sairaalassa (5.1.2010)
Tutkittavan suostumus, tutkimus huumeepoliiklinikalla (5.1.2010)
Tutkittavan suostumus, tutkimus Julkulan sairaalassa (5.1.2010)
Kyselylomake A ja B (18.1.2010)
Kyselylomake, liite 3, selvitys metadoniliuksista tutkimuksen
lopussa (18.1.2010)
Treatment Outcomes Profile, suomenkielinen versio, Suomi-TOP
Klininen Opiattivieroitusmittari, liite 5 (18.1.2010)
Subjektiviinen Opiattivieroitusmittari, liite 6 (18.1.2010)
Ohje päivystävälle lääkärille, liite 7 (18.1.2010)
Tieteellisen tutkimuksen rekisteriseloste (8.1.2010)

Päätös

Tutkimuseettinen toimikunta:
Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan
lausunto

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta
on arvioinut toimikunnalle toimitettujen asiakirjojen perusteella
tutkimussuunnitelman ja sen liitteet. Toimikunta toteaa
tutkimuksen olevan tieteellisesti perusteltu, mutta pyytää
lisäselvityksiä ja täydennyksiä seuraaviin asioihin:

1. Pyydetään tutkijoita lisäämään lausuntohakemukseen
kaikkien tutkijoiden nimet.

POHJOIS-SAVON
SAIRAANHOITOPIIIRIN
KUNTAYHTYMÄ

OTE PÖYTÄKIRJASTA

Sivu 2

2. Pyydetään tutkijoita lisäämään tutkittavien tiedotteisiin, että
tutkimus ilmoitetaan Fimealle sekä lisäämään tiedotteen
Luotettavuus -osioon, että Fimealla on tarkastusoikeus
tutkimustietoihin.

3. Pyydetään tutkijoita poistamaan Tutkittavan tiedotteista
Tutkimuksen kulku -osioon ensimmäinen lause.

Tutkimuseettinen toimikunta antaa tutkimuksesta puoltavan
lausunnon, edellyttäen, että lisäselvitykset ja täydennykset on
tehty ja toimitettu toimikunnan toimikuntasihteerille
tarkastettaviksi ja hyväksyttäväksi.

Tutkimusta ei saa aloittaa ennen kuin lisäselvitykset ja
täydennykset on hyväksytyt. Lisäselvitysten ja täydennysten
tarkastamisesta toimitetaan erillinen asiakirja / täydennetty
lausunto.

Otteen oikeaksi todistaa

Yhteystiedot

Tapani Keränen
puheenjohtaja
Tutkimuseettinen toimikunta
Hallintokeskus
PL 1777
70211 Kuopio
Sähköposti: Arja.Halkoaho@kuh.fi

Liite 10. Tutkimuseettiseen toimikuntaan tehty selvitys tapahtuneista muutoksista (lyhennetty versio)

Vastuullisen tutkijan selvitys tutkimushankkeen muutoksista

Tutkimus: Naloksonin lisäämisen vaikutus kaupallisen metadoniliuksen siedettävyteen ja turvallisuuteen opioidiriippuvaisten korvaushoidossa (NAMEKO)

Tutkimuseettisen toimikunnan päätös 6/2010

Muutoksena aiempaan tutkimussuunnitelmaamme olemme tehneet pieniä tutkimusprotokollan tarkistuksia. Hoidollisista syistä Huumepoliklinikalla oleville metadoni-potilaille ei voida antaa viikonlopuiksi kotilupia eli viikonloppulääkkeet jaellaan Kuopion Seudun Päihdepalvelusäätiöstä kuten normaalissa hoitotilanteessakin. Päihdepalvelusäätiö ei kuitenkaan osallistu tutkimukseen millään tavalla ja mahdollisten ongelmatilanteiden sattuessa toimitaan normaalin menettelytavan mukaisesti (Liite 1). Tämä järjestely ei siis muuta tutkimuksen suoritusta, siihen liittyviä eettisiä tekijöitä tai tutkittavien turvallisuuteen liittyviä asioita millään tavalla. Muutos voi lisätä tutkittavien hoidon turvallisuutta, koska hoito on yhtä tarkasti kontrolloitua viikonloppuisin kuin mitä normaalissa hoitotilanteessakin. Tämän muutoksen lisäksi tutkimuksen aikataulu on päivitetty. KYS siirtyy omavalmisteesta kaupalliseen metadonivalmisteeseen mahdollisesti syksyn 2010 aikana, kuten aiemmassa tutkimussuunnitelmassa on mainittu. Tähän siirtoon liittyy monia osapuolia eikä sen aikataulu ole vielä täysin varma. Ennen tutkimusta kaikki tutkittavat siirretään joka tapauksessa kaupalliseen valmisteeseen riippumatta laajemman siirron sen hetkisestä tilanteesta. Tutkimuksen päätyttyä he siirtyvät sillä hetkellä käytössä olevaan metadoniliukseen (joko kaupallinen valmiste tai omavalmiste, jos se on vielä käytössä). Tutkimussuunnitelmaa ja kyselylomakkeita (Liitteet 1 ja 3) on tämän takia muunneltu tilanteeseen sopiviksi. Tällä muutoksella ei ole vaikutusta tutkimuksen eettisiin tekijöihin. Tilanne voi aiheuttaa monimutkaisuuksia vuoksi hämmennystä tutkittavissa, mikä pyritään välttämään tutkittavien kattavalla tiedottamisella ennen tutkimuksen alkua. Koska korvaushoitolääkkeen annos ei muutu liuksen vahvuuden vaihtuessa ja omavalmiste sekä kaupallinen liuos ovat hoidollisesti toisiaan vastaavia, ei tällä ole potilaiden hoitoon vaikutusta.

Tutkimussuunnitelman kappaleessa 6.1 Haitat ja verotoimenpiteet ollut virheellinen COWS-mittarin pistemäärä, joka mahdollistaa koodin avaamisen päivystystilanteessa, on korjattu. COWS-mittarin kieliasua on paranneltu, mutta sen sisältö on täysin aikaisempaa versiota vastaava. Käytettävän naloksonin tietoja on tarkennettu, koska valmistavan yrityksen tiedot eivät olleet aiemmin selvillä. Tutkimuksen tuloksia voidaan käyttää Veli-Matti Surakan Pro gradu -työn lisäksi Hanna Uosukaisen väitöskirjatyössä. Päivystävän lääkärin ohjeeseen on laitettu lisäys, että tutkimukseen osallistuvien potilaiden nimet löytyy osaston kansliasta. Nämä muutokset eivät vaikuta tutkimuksen eettisyyteen millään tavalla.

Kaikki lisätty teksti on merkitty keltaisella värillä ja poistetut lauseet on yliviivattu. Lisäksi Eettisen toimikunnan aikaisemmassa päätöksessä 6/2010 vaaditut lisäselvitykset sekä täydennykset (kohdat 1-3) on tehty muutettuihin asiakirjoihin ja merkitty keltaisella värillä. Tässä selvityksessä ilmoitetut muutokset on kirjattu yksityiskohtaisesta tämän selvityksen jatkeeksi.

Kuopio 1.6.2010

Ulrich Tacke