

PRIMODOS – HORMONAALINEN RASKAUSTESTAUS SUOMESSA

MERLE WESSEL

Lääkkeiden määrääminen raskaana oleville naisille väheni huomattavasti sen maailmanlaajuisen skandaalin jälkeen, kun aamupahoinvointia lieventävän ja rauhoittavan Thalidomide-lääkkeen huomattiin 1960-luvun puolivälissä aiheuttavan sikiöepämuodostumia (Brewer, 1978: 437). Thalidomidin kaltainen tapaus on noussut julkisuuteen viime vuosina. Hormonaalisen raskaustestin nimeltä Primodos raskaudenaikaisen käytön väitetään johtaneen epämuodostumien syntymiseen sikiöillä 1960- ja 1970-luvulla.

Primodos (Saksassa Duogynon) oli hormonipohjainen raskaustesti, jota valmisti saksalainen lääkeyhtiö Schering AG (nykyinen Bayer AG). Sitä myytiin maailmanlaajuisesti 1950-luvulta 1970-luvun loppuun. Primodosista oli markkinoilla kaksi versiota, ruiske ja suun kautta otettava tabletti. Sekä suun kautta otettavaa, kahden tabletin pakkauksen Primodos oralia että ruiskeena annettavaa Primodos simplexiiä markkinoi Suomessa vuodesta 1966 lähtien Huhtamäki-Yhtymä Oy / Lääketehtas Leiras. Molempia Primodoseja myytiin Suomessa sekä hormonaalisena raskaustestinä että lääkkeenä sekundaarisen amenorrean hoitoon. Testin hormonaalinen koostumus oli sama kuin suun kautta otettavissa ehkäisytableteissa. Jokainen tabletti sisälsi synteettisiä hormoneja, 10 mg noretisteroniasetaattia ja 0,2 mg etinyliestradiolia. (Gal, 1972: 241.)

Raskauden määrittämiseksi testi sisälsi kaksi pilleriä, jotka tuli ottaa peräkkäisinä päivinä. Jos kuukautisvuoto alkoi kolmesta kuuteen päivää tablettien ottamisen jälkeen, todettiin, ettei nainen ollut raskaana. Jos vuotoa ei tullut, pääteltiin tämän olevan raskaana. Tässä tapauksessa tableteilla ei pitänyt olla vaikutusta raskauteen. (Olszynko-Gryn, 2016.) Toisaalta jo vuonna 1967 unkarilainen lääkäri Isabel Gal varoitti mahdollisuudesta epämuodostumien muodostumisesta sikiöille, jos hormonaalista raskaustestiä käytettiin ensimmäisten raskauskuukausien aikana. (Gal, Kirman ja Stern, 1967: 83) Mahdollisten epämuodostumien kirjo oli laaja ja riippui siitä, missä raskauden vaiheessa tabletit otettiin. Ne vaihtelivat sydänvaurioista sukupuolielimien alikehittymiseen, mukaan lukien käsien, jalkojen, sormien ja varpaiden surkastumisia sekä aivovaurioita.

Primodosin käytön historiaa ei vielä ole juurikaan tutkittu. Isossa-Britanniassa vuonna 1978 perustettu hormonaalisten raskaustestien vahingoittamien lasten yhdistys (*Association for Children Damaged by Hormone Pregnancy Tests*) on kuitenkin kiinnittänyt aiheeseen viime aikoina poliittista huomiota. Ison-Britannian hallituksen perustama tutkintakomissio sai Primodosta käsittelevän työnsä päätökseen toukokuussa 2017, mutta ei vielä ole julkaissut loppuraporttiaan. Pohjoismaissa hormonaalisten raskaustestien käyttöä ja vaikutuksia on tutkittu ainoastaan lääketieteellisestä

näkökulmasta. Pohjoismaat Ruotsi, Norja ja Suomi olivat kuitenkin ensimmäisiä maita, jotka julkaisivat varoituksia hormonaalisesta raskaustestauksesta, ja joissa sen käyttö kiellettiin: Norjassa vuonna 1970, Suomessa 1971 ja Ruotsissa 1973.

Lääketieteellinen tutkimus progesteronin ja estrogeenin käytöstä raskauden aikana

1950-luvun puolivälistä 1960-luvun alkupuolelle tehtiin useita lääketieteellisiä tutkimuksia progesteronin ja estrogeenin vaikutuksista naisvartaloon yleensä ja niiden käytöstä sekundaarisen amenorrean hoitokeinona mutta myös konkreettisesti Primodoksen käytön vaikutuksista raskaana oleville naisille. Näitä tutkimuksia suoritettiin pääosin Saksassa, mutta joitakin myös Isossa-Britanniassa. Leiras viittasi joihinkin näistä tutkimuksista haikiessaan vuonna 1966 Primodosille myyntilupaa Suomessa ja anoessaan vuonna 1970 luvan uusimista. Koska läpikäymäni arkistomateriaali sisälsi näiden tutkimusten lisäksi muita lääketieteellisiä artikkeleita Primodosista sekä progesteroneista ja estrogeeneistä, tarkastelen myös niitä tässä artikkelissa voidakseni antaa kattavan kuvan Primodosia koskevan tutkimuksen ja tiedon tilasta 1950- ja 1960-luvulla.

Lääketieteellinen tutkimus progesteronista ja estrogeenista ei osoittanut 1950-luvun puolivälissä ja tätä myöhemmissä vaiheissa johdonmukaista kuvaa tilanteesta, vaan ilmensi pikemminkin arvailua ja epävarmuutta. Tavanomainen johtopäätös oli, että vaikka tutkimus ei ollut tarpeeksi kattava, ei progesteronilla eikä estrogeenilla olisi kielteisiä vaikutuksia naisiin, raskauteen tai sikiöön. Yksi ensimmäisistä Primodosia (tai Duogynonia, kuten sitä tässä tapauksessa kutsuttiin) käsittelevistä tutkimuksista julkaistiin saksalaisessa lääketieteellisessä lehdessä *Die Medizinische* vuonna 1956. *Die Medizinische*, jota tänä päivänä julkaistaan nimellä *Die Medizinische Welt*, on sisätauteihin keskittynyt lääketieteellinen aikakauslehti. Tutkimuksen, johon artikkeli perustui, tekivät saksalaisen Koblenzin yliopiston kaksi gynekologia, H. Dienz ja E. Risse.

Artikkelissaan Dienz ja Risse totesivat, että Primodos oli ollut ruiskeena saatavilla markkinoilla vuodesta 1950 lähtien. Heidän mukaansa useat aikaisemmat tutkimukset olivat osoitta-

neet, että Primodosin ainesosat voivat laukaista kuukautisten tyypistä verenvuotoa, mikä tekee niistä sopivan lääkehoidon sekundaarille amenorrealle (kuukautisten puuttumiselle). Lisäksi he argumentoivat, että näiden aiempien tutkimusten mukaan keinotekoisia sukupuolihormoneja voitiin huoletta antaa myös raskaana oleville naisille, koska ”vaikuttaa siltä, että munarakkula hormoni ja progesteroni tukevat kohdun kehittymistä ja kasvua raskauden aikana”. (Dienz & Risse, 1956: 4.)

Keinotekoisten sukupuolihormonien vaaratomuutta raskauden alkuvaiheessa ei laajalti kyseenalaistettu 1950-luvulla tai 1960-luvun alussa. Useimmat lääketieteelliset tutkimukset Dienzin ja Rissen tavoin jopa vakuuttivat hormonien merkittävistä hyödyistä raskauden alkuvaiheessa. Vuonna 1958 *British Medical Journal*issa julkaistu lyhyt kirjoitus Primodos oralista (Primodosin kahden tabletin versiosta) ylisti lääkettä tehokkaana ja nopeana tapana havaita raskaus. Artikkelissa käy ilmi lääkkeen käyttöön liitetty huoli, mutta siinä kiistetään negatiiviset vaikutukset mahdolliseen raskauteen todisteiden puutteeseen viitaten. Kirjoituksessa tosin varoitettiin Primodosin sopimattomuudesta raskaustestinä, jos naisella oli esiintynyt aikaisempaa verenvuotoa. (BMJ, 1958: 1352.)

Kaksi tutkimusta, yksi brittiläinen vuodelta 1960 ja yksi saksalainen vuodelta 1963, tutkivat Primodosin oraalista käyttöä raskaustestinä. Brittiläinen tutkimus, jota johti kaksi lääkäriä, G.L. Higgins ja W.R. Sadler, julkaistiin lääketieteellisessä lehdessä *The Practitioner*. Heidän tutkimuksensa oli suoritettu suuressa, yli 500 000 asukkaan teollisuuskaupungissa, jossa osa kirjoittajien työstä oli valvoa ja hoitaa naisia raskauden aikana ja sen jälkeen. Higginsin ja Sadlerin tutkimus käsitteli kahta testiryhmää. Kahdelletoista naiselle annettiin neljän tabletin annos Primodosia, 47 naiselle puolestaan kahden tabletin annos. Kahden tabletin testiryhmästä 46 tapausta osoitti selkeän ja paikansapitävän tuloksen, minkä perusteella tutkijat päättelivät Primodosin olevan helppo ja turvallinen testi raskauden havaitsemiseksi. Vaikka kolmen kahden tabletin annoksen ottaneen naisen raskaus päättyi keskenmenoon, lääkärit eivät yhdistäneet keskenmenoja Primodosin käyttöön, vaan päättelivät keskenmenojen johtuneen aiemmista terveyteen liittyvistä ongelmista, kuten ylimääräisistä verenvuodoista ja abor-

teista. (Higgins & Sadler, 1960: 678–679.)

Samantyyppinen tulos havaittiin myös saksalaisen tutkijan I. Davidsmeyerin tutkimuksessa, joka julkaistiin vuonna 1963 *Medizinische Mitteilungen*issa. Leiras viittasi tähän tutkimukseen vuoden 1970 myyntilupahakemuksessaan. Tutkimuksessa Davidsmeyer oli antanut kolmellekymmenelle 17–43-vuotiaalle naiselle Primodosin kahden tabletin version. 16 naisella esiintyi verenvuotoa testin jälkeen, josta Davidsmeyer päätteli, että raskauden mahdollisuus voitaisiin sulkea pois. Loput 14 naista, joilla verenvuotoa ei ilmennyt yleisesti oletettavan aikahaarukan eli viiden ja 19 päivän välillä, olivat kaikki raskaana. Artikkelin päättyi ylistämään Primodosia sen tarjoamien huomattavien etujen takia. Davidsmeyerin mukaan lääke lisäsi myös mahdollisuuksia hoitaa sekundaaria amenorreaa, mikä oli tärkeää paitsi fysiologisesta myös psykologisesta näkökulmasta. Lisäksi Primodos yksinkertaisesti raskaustestausta merkittävästi. Se oli turvallista ja nopeaa, ja sitä voisivat käyttää sekä gynekologit että yleislääkärit. (Davidsmeyer, 1963: 1–2.)

Nämä varhaiset tutkimukset osoittivat monia yhtäläisyyksiä, jotka ovat voineet vaikuttaa päätelmiin progesteronia ja estrogeenia sisältävien lääkkeiden harmittomuudesta raskaana oleville naisille. Ensinnäkin kaikki tässä käsitellyt tutkimukset keskittyivät pääasiassa raskauden varhaiseen vaiheeseen, ensimmäiseen kolmannekseen, jolloin raskaus tavallisesti havaittiin. Missään tutkimuksissa ei viitattu raskauden myöhempisiin vaiheisiin tai syntyneeseen vauvaan. Tutkimukset eivät kerro mahdollisista myöhemmistä raskauden aikaisista keskenmenoista tai sikiöiden epämuodostumista. Koska Primodosin mahdolliset vaikutukset havaittiin useimmiten vasta syntymän jälkeen, tutkimustulokset progesteronin ja estrogeenin harmittomuudesta sikiön kehitykselle olivat täten harhaanjohtavia.

Tutkimukset tulivat myös samaan johtopäätökseen siitä, että Primodos oli turvallinen, helppo ja nopea tapa havaita raskaus. Primodos oli tässä mielessä ensimmäinen raskaustesti, jota naiset voisivat käyttää itsenäisesti kotona. Aikaisemmin raskaus voitiin havaita vain lääkärin suorittamalla virtsatestillä tai odottamalla raskauden jatkokehitystä. Primodos loi naisille uuden mahdolli-

suuden havaita itse raskaus, ja tällä tavoin takasi naisille lisää itsenäisyyttä omien kehojensa suhteen. Kuten Davidsmeyer perusteli, vaikka Primodosin ruiskeversio osoitti vielä luotettavampia tuloksia kuin tablettiversio, potilaat suosivat tabletteja, koska injektion pystyi saamaan vain lääkäriltä ja tabletit nainen pystyi ottamaan itse. (Davidsmeyer, 1962: 1.)

Pitkän aikavälin tutkimukset, joissa tarkasteltiin raskauden alkuvaiheen lisäksi myöhempää raskauden kulkua, synnytystä ja vastasyntyneen terveydentilaa, osoittivat jo 1960-luvun puolivälissä progesteronin ja estrogeenin mahdolliset haittavaikutukset raskaana oleville naisille. Leiras ei kuitenkaan ottanut näitä tutkimuksia huomioon, kun se perusteli Primodosin vaarattomuutta Suomen lääkintöhallitukselle vuonna 1970.

Vuonna 1967, vuoden kuluttua siitä, kun Primodos oli saanut myyntiluvan Suomessa, Isabel Gal, joka toimi lastenlääkärinä Queen Maryn lastensairaalassa Carshaltonissa, Surreyssa, varoitti Primodosin mahdollisesta uhasta imeväisikäisille. Varoituksen perustana oli Galin pitkäaikainen tutkimus Primodosia käyttäneiden raskaana olevien naisten ja heidän lastensa parissa. Toisin kuin aikaisemmissa tutkimuksissa, Galin tutkimuksen lähtökohtana ei ollut raskauden alkuvaiheessa olevat naiset. Hänen koeryhmänsä koostui 100 naisesta, jotka oli otettu sairaalaan vuosien 1955 ja 1965 välillä, koska heidän lapsillaan oli syntyessään selkärankahalkio (*spina bifida*); selkärangan ja -kalvojen epätäydellinen sulkeutuminen selkäytimen ympärillä. Gal kartoitti tutkimuksessaan naisten yleisestä terveydentilaa, näiden suvussa esiintyviä sairauksia sekä lääkkeiden käyttöä ennen raskautta ja sen aikana.

Galın mukaan Primodosin käyttö esiintyi säännöllisesti koeryhmän naisilla. Gal väitti hormonaalisen raskaustestin käytön edistävän epämuodostumien syntymistä yhdellä tapauksella kahdeksasta. Galin mukaan hormonaalisen raskaustestauksen vaarallisuutta lisäsi myös erityisesti se, että hormoneja sisältävät tabletit otettiin juuri raskauden alkuvaiheessa, jolloin sikiö on kehittyemisensä kannalta erityisen haavoittuva. Lisäksi samaista lääkettä käytettiin myös abortin aikaansaamiseksi jopa 10 prosentin onnistumistasiteella. Gal päätteli hormonaalisen raskaustes-

tin häiritsevän äidin ja lapsen hormonaalista tapainoa ja niiden välistä vuorovaikutusta, minkä takia sen haitallisia vaikutuksia sikiöön oli pidettävä todennäköisinä. (Gal, Kirman ja Stern, 1967: 241–242.) Gal esitti tuloksensa ensimmäisen keran vuonna 1967 arvostetussa *Nature*-lehdessä, ja toisti argumenttinsa tämän jälkeen vielä kahdesti *British Medical Journalissa*, vuosina 1975 ja 1977.

Galın tutkimus ei kuitenkaan jäänyt ilman muiden tutkijoiden kritiikkiä. Vastine vuoden 1967 *Nature*-artikkeliin väitti, että Galin otanta oli alueellisesti liian kapea ja että laajempaa koeryhmää tarkastellut tutkimus olisi antanut hyvin erilaisia tuloksia. Lisäksi kommentissa argumentoitiin, ettei Gal ollut suorittanut otoksestaan uusinta-analyysejä, kuten epidemiologisissa tutkimuksissa oli tapana. Vastineartikkelin kirjoittajan mukaan pidemmän aikavälin ja monipuolisemman otoksen valinta olisi johtanut hyvin erilaisiin tutkimustuloksiin. Kommentin loppuargumentti oli, etteivät hormonaaliset raskaustestit aiheuta hermoston epämuodostumia. (Laurence, 1972: 242.)

1950- ja 1960-luvulla tehdyt tutkimukset hormonaalisen raskaustestauksen vaikutuksesta raskaana olevalle naiselle ja sikiölle osoittivat melko yhtenäisen kuvan. Useimmat tutkimukset päättelivät, ettei keinotekoisilla hormoneilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen; ne saattoivat päinvastoin jopa edistää raskauden kehittymistä. Hormonaalista testausta ylistettiin sen taloudellisuuden, turvallisuuden ja käyttömukavuuden takia. Huoli keinotekoisien hormonien antamisesta raskauden herkässä vaiheessa oleville naisille oli vähäistä. Gal oli ainoa tutkija, joka ilmaisi huolensa mahdollisista sivuvaikutuksista.

Primodosin käyttö Suomessa 1966–78

Lääkintöhallitus valtuutti Primodos oralin ja Primodos simplexin myynnin Suomessa vuonna 1966 (Päätös, Lääkintöhallitus, nro 2916, 1966; Päätös, Lääkintöhallitus, nro 7007, 1966). Primodos oralin ja Primodos simplexin myyntilupaa koskevilla hakemuksissa Leiras painotti tuotteen sisältävien hormonien (progesteronin ja estrogeenin) vaarattomuutta raskaana oleville naisille, sen hyötyä nopeana ja turvallisena raskaustestinä sekä sen käyttömahdollisuutta sekundaarisen amenorran hoitomuotona.

Primodos oralin ja Primodos simplexin menestytarina Suomessa jäi kuitenkin lyhyeksi. Lääkintöhallitus oli vuonna 1966 myöntänyt molemmille tuotteille viiden vuoden myyntiluvan vuoteen 1971 asti. Kun luvan uusiminen tuli ajankohtaiseksi 1970-luvun alkupuolella, lääkintöhallitus epäroi Primodos oralin kahden tabletin pakkauksen lisenssin uusimista. Epäilyt eivät kuitenkaan vielä tässä vaiheessa koskettaneet Primodos simplexiiä.

Lääkintöhallituksen epärointi Primodos oralin soveltuvuudesta käy ilmi Leiras-yhtiön johtajan, Jorma Riihimäen, Suomen lääkintöhallitukselle osoitetusta kirjeestä. Erityisesti hormonivalmisteen määrääminen raskauden alkuvaiheessa nähtiin kyseenalaisena. Riihimäki yritti kirjeessään vakuuttaa hormonien, erityisesti progesteronin, käytön olevan vaaratonta raskauden alkuvaiheessa. Hänen mukaansa raskauden ensimmäisten 40–60 päivän aikana naisvartalo tuotti muutenkin suuren määrän progesteronia. Riihimäki vetosi alkuperäisen myyntilupahakemuksen viittaamiin 1950-luvun ja 1960-luvun alkupuolen tutkimustuloksiin, joiden mukaan Primodos oralin sisältämä progesteronin määrä oli suhteellisen matala. Tuote sisälsi myös noretisteroniasetaattia, mutta Riihimäen mukaan sen määrä ovat niin alhainen, että se voitaisiin jättää huomiotta. Riihimäki päätteli, ettei Primodos oral -raskaustestin sisältämällä progesteronilla olisi vaikutusta raskauden alkuvaiheessa olevaan naiseen ja että Primodos oralin sisältämän keinotekoisesti estrogeenin koostumus vastasi luonnollisesti raskauden alkuvaiheessa esiintyvää estrogeeniä. Ristiriitaisesti Riihimäki väitti tosin samanaikaisesti myös, että tuotteen sisältämä estrogeeni saattaisi jopa vaikuttaa myönteisesti raskauden ensimmäisellä kolmanneksella. Riihimäki päätti kirjeensä toteamalla:

Edellä olevan perusteella voidaan Primodos-valmisteiden käyttöä varhaisraskauden toteamiseen pitää vaarattomana tutkimusmenetelmänä, jolla ei ole sikiötä vaurioittavaa vaikutusta. (Riihimäki, 1970)

Riihimäki mainitsi lyhyesti Primodosin käytön sekundaarin amenorrean hoitona, mutta ei käsitellyt sitä syvemmin. Kirjeen painopiste oli Primodos oralin käyttö raskaustestinä (Riihimäki, 1970).

Suomen lääkintöhallitus ei kuitenkaan ollut vakuuttunut Riihimäen perusteluista ja tilasi oman, Primodos oralin käyttöä tutkivan raporttinsa gy-

nekologian professori Sakari Timoselta. Hän oli Helsingin yliopistollisen sairaalan gynekologi, jota pidettiin alan asiantuntijana hänen naishormoneja ja sekundaarisen amenorrean hoitoa käsittelevien aikaisempien tutkimustensa perusteella. Timonen laati Primodos oralia ja Primodos simplexiiä käsittelevän raportin ja luovutti sen lääkintöhallitukselle 28.12.1970.

Raportissaan Timonen kirjoittaa Primodosin olevan vakiintunut raskaustesti ja sekundaarin amenorrean hoitomuoto. Hän myös ilmoittaa, ettei luonnollista estrogeenia ja progesteronia pidetä haitallisena sikiölle. Timosen mukaan Primodos sisälsi kuitenkin suuria annoksia molempia hormoneja keinotekoisessa muodossa; jopa viisikymmentä kertaa korkeampia määriä tavallisiin ehkäisytableteihin verrattuna. Timonen kumosi näin Riihimäen väitteen, jonka mukaan Primodos oralin sisältämät hormonimäärät olivat alhaiset. Timosen mukaan näin suurella määrällä keinotekoisia hormoneja saattaa olla maskuliininen vaikutus sikiöön. Lisäksi teratogeenisia eli elinten epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia sikiöön ei voida poissulkea. Timonen huomauttaa myös, että tabletit otetaan sikiön kehityksen kannalta kaikkein herkimmissä vaiheissa ja että on erittäin kyseenalaista määrätä niin suuria määriä keinotekoisia hormoneja. Hän suosittelee raskauden testaamista hormonaalisten testien sijaan virtsatesteillä, koska ne ovat yhtä helppoja ja turvallisia ja niitä voisi käyttää kuka tahansa lääkäri millä tahansa vastaanotolla. Timosen lopullinen tuomio oli kuitenkin monitulkintainen. Hän päätti raporttinsa toteamalla, että Primodos simplex, ruiskeena käytettävä raskaustesti, olisi todennäköisesti vaaraton ja sitä voitaisiin käyttää kontrolloidussa ympäristössä, mutta Primodos oral, kahden tabletin annos, saattaisi aiheuttaa varhaisen sikiön epämuodostumia ja sen käyttö tulisi kieltää. (Timonen, 1970.) Timonen ei viitannut raportissaan mihinkään tiettyyn lääketieteelliseen tutkimukseen tai tutkimuksiin, vaan vaikutti puhuvan oman kokemuksensa tai tutkimuksensa näkökulmasta.

Lääkintöhallitus seurasi Timosen raportin johtopäätöstä ja kielsi Primodos oralin myynnin 3.5.1971 lähtien viitaten sen mahdolliseen sopimattomuuteen, ”koska sitä ei voida todeta tarkoituk-

senmukaiseksi” (Päätös, Lääkintöhallitus, 3.2.1971). Primodos simplexin myyntilupaa kuitenkin jatkettiin. Lääkintöhallituksen päätöksen jälkeen Riihimäki yritti vielä viimeisessä valituksessaan hakea lupaa Primodos oralin käyttöön sekundaarin amenorrean hoidossa. Hän väitti kirjeessään, ettei Primodos oralin käyttöä sekundaarin amenorrean hoitoon ollut kyseenalaistettu ja sitä on siksi pidettävä käypänä hoitona. Hän totesi, että potilaat, jotka kärsivät sekundaarista amenorreasta, suosivat tabletteja pistoksiin verrattuna niiden käyttömu- kavuuden vuoksi. Hän myös ilmaisi pahoittelunsa lääkintöhallituksen kielteisen päätöksen johdos- ta ja toivoi uudelleenarviointia ainakin sekundaar- in amenorrean kohdalla. (Riihimäki, 1971.) Lääkin- töhallitus ei kuitenkaan muuttanut päätöstään, ja Primodos oralin myynti kiellettiin Suomessa tou- kokuusta 1971 lähtien.

Primodos simplex -ruiskeen käyttö jatkui vuo- teen 1978 asti. Huhtikuussa 1978 Riihimäki kirjoiti lääkintöhallitukselle – ei kuitenkaan hakeakseen uutta myyntilupaa, vaan vetääkseen Primodos simplexin markkinoilta. Riihimäki kertoo kirjees- sään, ettei Primodos simplexia ollut Suomessa pit- kään aikaan käytetty raskaustestinä, vaan että sen yksinomainen käyttö oli sekundaarisen amenor- rean hoito. Hän kirjoittaa, että viime aikoina eriy- tisesti Isossa-Britanniassa tehdyt tutkimukset tu- kevat väitettä siitä, että naishormoneja sisältävät raskaustestit saattavat aiheuttaa sikiön epämuo- dostumia (Riihimäki, 1978). Riihimäki ei kirjees- sään viittaa mihinkään tiettyihin tutkimuksiin tai tapahtumiin eikä mainitse lähteitään.

Vuonna 1975 brittilehdistö oli nostanut uu- delleneen esiin Galin vuoden 1967 raportin liittä- en sen uuteen todistusaineistoon, joka tuki Galin väitettä Primodosin käytön haitallisuudesta. Tämä oli johtanut Ison-Britannian hallituksen antamaan viralliseen varoitukseen Primodosin käytöstä raskaustestinä. Lisäksi Gal otti itse osaa vilkkaa- seen keskusteluun Primodosin vaaroista Britan- nian lääketieteellisissä aikakauslehdissä vuosi- na 1972–78. Hän toisti havaintonsa useita kertoja ja puolusti niitä epäilijöitä vastaan. Vuonna 1978 brittiläinen toimittaja ja tuottaja Greg Dyke tuoti Primodosia käsittelevän dokumenttielokuvan London Weekend Televisionille. Dokumentti pe- rustui pääasiassa aineistoon, jonka eräs Schering

AG:n huolestunut työntekijä oli vuotanut Dykelle vuonna 1977, mutta tämän lisäksi tuottaja vieraili myös perheissä, joissa uskottiin äidin raskauden- aikaisen Primodosin käytön johtaneen lasten epä- muodostumiin. (Olszynko-Gryn, 2017.)

Schering AG:n työntekijän tietovuodosta huo- limatta lääkeyhtiön johto ja muut asiantuntijat ei- vät uskoneet tuotteen olevan haitallinen, Riihimä- ki toteaa kirjeessään. Hän viittaa kontrolloitujen kliinisten tutkimusten puutteeseen, mikä tekee loppupäätelmän Primodosin mahdollisesta haital- lisuudesta mahdottomaksi. Riihimäki päättää kir- jeensä toteamalla, että vaikka hänen tiedossaan ei ole konkreettisia tapauksia, joissa Primodos oli- si aiheuttanut epämuodostumia, Leiras on päättä- nyt vetää Primodosin kokonaan pois suomalaisil- ta markkinoista kielteistä julkisuutta välttääkseen. (Riihimäki, 1978.)

Lopullinen päätös Primodosin vetämisestä pois Suomen markkinoilta johti Saksan lääkintö- hallituksen (*Bundesgesundheitsamt*) lähettämään Suomen lääkintöhallitukselle elokuussa 1978 kir- jeen, jossa se pyytää lisätietoja siitä, miksi saksa- laisen lääkeyhtiön tuotteen myynti oli lopetettu Suomessa. Vastausta kirjeeseen ei ole tiedossa. (*Bundesgesundheitsamtin* kirje lääkintöhallituk- selle, 28.8.1978.)

Tutkimus vuoden 1978 jälkeen

Vaikka Primodos oral ja Primodos simplex oli ve- detty pois Suomen markkinoilta, tutkimusyhtei- sön kiinnostus sukupuolihormonien vaikutusis- ta raskaudelle jatkui. Vuosien 1980 ja 2000 välillä tehtiin kaksi aiheeseen liittyvää suomalaistutki- musta. Tutkimukset eroavat merkittävästi sisäl- löiltään, mutta niitä yhdistää tavoite ymmärtää naishormonien, erityisesti noretisteronin, vaiku- tuksia raskaana olevaan elimistöön.

Ensimmäinen näistä tutkimuksista suoritettiin 1980-luvun alkupuolella turkulaisen tutkijan Mart- ti Pulkkinen johdolla. Pulkkinen koeryhmässä oli 71 naista, jotka olivat viidennen ja yhdeksännen vii- kon välillä raskaana. Kaikki tutkimuksen osanot- tajat olivat hakeneet raskaudenkeskeytystä ennen tutkimukseen osallistumista. Pulkkinen antoi nai- sille 20 mg noretisteroniasetaattia sekä 0,04 mg etinyyliestradiolia. Hän pyrki selvittämään, lisäkö näiden hormonien raskaudenaikainen käyttö koh-

dunsisäisen verenvuodon riskiä. Tavoitteena oli kumota aiempi olettaus, jonka mukaan hormonaaliset raskaustestit saattaisivat aiheuttaa kohdunsisäistä verenvuotoa.

Hormonien antamisen jälkeen Pulkkinen tutki osanottajat ultraäänellä. Pulkkinen kuitenkin huomasi, että kohdunsisäinen verenpurkauma oli liian pieni ultraäänellä havaittavaksi. Raskauden keskeytyksen jälkeen hän tutki istukan ja abortoidun sikiön. Pulkkinen totesi, ettei kummallakaan hormonilla ollut vaikutusta tutkittuun sikiöön. Vaikutuksia ei myöskään ollut havaittavissa istukoissa eikä naisten progesteronin tai estrogeenitasoissa. Hänen mukaansa tutkimus ei tukenut hypoteesia, jonka mukaan samanlaisia hormoneja sisältävillä hormonaalisilla raskaustesteillä olisi haitallisia vaikutuksia sikiön kehittymiseen. Eroavaisuuksia ei myöskään löydetty hoidettujen ja hoitamattomien naisten välillä (Pulkkinen ym., 1984: 241–249).

1990-luvun lopulla Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimus- ja kehittämiskeskuksesta tehdyssä tutkimuksessa kuitenkin osoitettiin, ettei hormonien haittamuuttoa naisten kehoon voitu taata. Lääketieteen tutkija Elina Hemminki selvitti naisten hormonilääkkeiden käytön vaikutuksia raskauden aikana. Tutkimuksessa käytettiin aineistoa Helsingin neuvoloista vuosilta 1954–63, siis ennen Primodosin myyntiä Suomessa. Tutkimuksen kohteena olivat naiset, jotka olivat raskauden aikana altistuneet estrogeenihoidoille. Otokseen kuului 2 052 äitiä, jotka olivat käyttäneet hormonilääkkeitä raskauden aikana, 2 038 hormonilääkkeitä käyttämättömän äidin kontrolliryhmä sekä 4 130 imeväisen ryhmä. (Hemminki, Gissler ja Toukoma, 1999: 1092–1097). Tutkimus tarkasteli ainoastaan altistumista estrogeenille ja progestiinille, siis samoille hormoneille, joita myös Primodos sisälsi. Tutkimuksen tavoitteena oli toisaalta etsiä korrelaatiota äidin raskaudenajan lääkkeidenkäytön ja lapsen mahdollisen myöhemmän syöpätapausten välillä sekä toisaalta jäljittää lapsen epämuodostumien syntymisien syitä äidin lääkkeidenkäyttöön. Tämä oli yksi ensimmäisistä tutkimuksista, jossa hormonilääkkeiden välittömän vaikutuksen lisäksi tutkittiin myös mahdollisia myöhemmin ilmeneviä vaikutuksia ja seurauksia sekä lapsille että äideille.

Suurin osa otannan naisista oli altistunut joko Primolut-lääkkeelle, joka sisälsi Primodosin tavoin

synteettistä norestheronia, tai Progesteron-lääkkeelle, joka sisälsi steroidihormoneja. Primolutia käytetään edelleen, useimmiten vaikeiden kuukautisvaivojen lievitykseen (joihin liittyy esimerkiksi kipua, raskasta verenvuotoa tai endometriooosi). Progesteronia puolestaan käytetään hormonikorvaushoidoissa ja osana sukupuolienkorjausprosessia. Tutkimuksen otannan naisille lääkkeet oli kuitenkin määrätty estämään mahdollinen keskenmeno tai ennenaikainen syntymä.

Tutkimuksessa päädyttiin siihen, etteivät käytetyt hormonilääkkeet lisänneet syöpäriskiä äideille eivätkä lapsille. Lapsissa, joiden äidit olivat hormonaalisen lääkityksen alaisina raskauden aikana, havaittiin kuitenkin suurempi määrä epämuodostumia kuin niillä, joiden äidit eivät olleet olleet lääkityksen alaisina. Tutkijat osoittavat myös, että estrogeenille altistuneista lapsista epämuodostumia todettiin enemmän poikalapsissa kuin tyttölapsissa. Vaikka estrogeenin käyttö raskausajan ongelmien hoitoon ei enää ole suosittua, muita hormoneja, kuten progestiinia, käytetään edelleen mahdollisen keskenmenon ehkäisemiseksi. Tutkijat varoittavat, että myös hormonien käyttö ennen raskaaksi tuloa saattaa vaikuttaa lapsen kehitykseen, jos naisen ruumiissa on hedelmöitymisen hetkellä hormonijäämiä. Tämä kasvattaa hormonien mahdollisten vaarojen laajuutta sikiön kehityksen kannalta, koska myös aikaisemman hormonaalisen ehkäisyn voi nähdä sikiölle vaarallisena. (Hemminki, Gissler ja Toukoma, 1999: 1096).

Lisätutkimuksen tarve

Tähän päivään mennessä ei ole varmoja todisteita siitä, aiheuttiko juuri hormonaalinen raskaustesti Primodos ne epämuodostumat, jotka muodostuivat lääkettä käyttäneiden äitien lapsilla. Kuten olen tässä artikkelissa osoittanut, lääketieteellinen tutkimus hormonien vaikutuksista raskaana oleviin naisiin ja sikiön kehitykseen on ollut ja on edelleen epäselvä. Lopullinen tuomio näyttää tällä hetkellä mahdottomalta. Brittitutkija Neil Vargessonilla on parhaillaan käynnissä useita tutkimuksia Primodosin vaikutusten arvioimiseksi. Kyseiset tutkimukset ovat kuitenkin edelleen kesken, eivätkä ne muodosta kokonaista kuvaa hormonien käytön vaikutuksista raskausajalla.

Primodosin ongelmallisuuden osoittaa kuitenkin se, että se kiellettiin 1970-luvulla useimmissa Euroopan maissa ja että Ison-Britannian hallitus julkaisi virallisen varoituksen sen käytöstä raskaustestinä.

Poliittisesta ja historiallisesta näkökulmasta Primodos-tutkimusta on tehty vain vähän Suomessa, mutta myös muissa Pohjoismaissa ja Euroopassa. Mielestäni aihe on painoarvoltaan kuitenkin niin tärkeä, että lisätutkimus on tarpeellista. Olisi tärkeää selvittää, kuinka yleistä Primodosin käyttö oli Suomessa ja onko Suomessa henkilöitä, jotka uskovat Primodosin vahingoittaneen heitä itseään tai heidän lapsiaan. Huolimatta siitä, että Primodosin lopullisia vaikutuksia ei vielä ole arvioitu, hormonaalisten raskaustestien myynti ja käyttö herättävät monenlaisia kysymyksiä poliittisella, sosiaalisella, lääketieteellisellä ja eettisellä tasolla. Oliko esimerkiksi lääkkeiden myyntilupien myöntäminen tarpeeksi rajattua sodanjälkeisellä ajalla? Entä miten lääkkeiden käyttöä voidaan tarkastella hyvinvointivaltion terveydenhuollon kollektivisoinnin yhteydessä? Nämä kysymykset edellyttävät vastauksia paitsi Primodosin käytön kokonaiskuvan ymmärtämiseksi myös sen arvioimiseksi, aiheuttiko Primodos aikanaan vahinkoa suomalaisille.

Lähdeluettelo

Arkistolähteet

- Lääkelaitoksen arkisto -sarja*, 5100:609, 1201, Kansallisarkisto, Lääkelaitoksen arkisto.
Päätös, Lääkintöhallitus, No. 2916, 1966.
Päätös, Lääkintöhallitus, No. 7007, 1966.
Kirje Jorma Riihimäeltä (Leiras) Lääkintöhallitukselle, 7.8.1970.
Professori Sakari Timosen selonteko Lääkintöhallitukselle, 28.12.1970.
Päätös, Lääkintöhallitus, 3.2.1971.
Kirje Jorma Riihimäeltä (Leiras) Lääkintöhallitukselle, 9.2.1971.
Kirje Jorma Riihimäeltä (Leiras) Lääkintöhallitukselle, 10.4.1978.
Kirje Saksan lääkitöhallitukselta (Bundesgesundheitsamt) lääkitöhallitukselle, 28.8.1978.

Muut lähteet

- Brewer, C. (1978) Continued Use of Hormonal Pregnancy Tests. *British Medical Journal*, 437.
British Medical Journal (1958) To-day's Drugs, 1352.
Davidsmeyer, I. (1963) Über die Erfahrung mit Duogynon simplex. *Medizinische Mitteilungen*, 24 (3).
Dienz, H. ja Risse, E. (1956) Erfahrungen mit Duogynon bei Amenorrhoe und Frühschwangerschaft. *Die Medizinische*, 9, 1–8.
Gal, I. (1972) Risks and Benefits of the Use of Hormonal Pregnancy Test Tablets. *Nature*, 240, 241–242.
Gal, I., Kirman B. ja Stern, J. (1967) Hormonal Pregnancy Test and Congenital Malformation. *Nature*, 267, 83.
Hemminki, E., Gissler, M. ja Toukoma, H. (1999) Exposure to female hormone drugs during pregnancy: Effect on Malformations and Cancer. *British Journal of Cancer*, 80 (7), 1092–1097.
Higgins, G. L. ja Sadler, W. R. (1960) A Two-Tablet Oral Pregnancy Test. *The Practitioner*, 185, 677–680.
Laurence, K. M. (1972), Reply to Gal. *Nature*, 240, 242.
Olszynko-Gryn, J. (2016) Primodos was a Revolutionary Oral Pregnancy Test. But was it Safe? *The Guardian*, 13 October, 1–4.
Olszynko-Gryn, J. (2017) Drug scandals and the media. The unresolved case of Primodos. *The Guardian*, 22 March, 1–4.
Pulkkinen, M., Düsterberg, B., Hasan, H., Kivikoski A. ja Laajoki, V. (1984) Norethisterone Acetate and Ethinylestradiol in Early Human Pregnancy. *Teratology*, 29, 241–249.

Englannista kääntänyt Kristiina Silvan.

Kirjoittaja on Master of Arts ja tohtoriopiskelija Helsingin yliopiston Pohjoismaisen tutkimuksen keskuksessa (CENS).