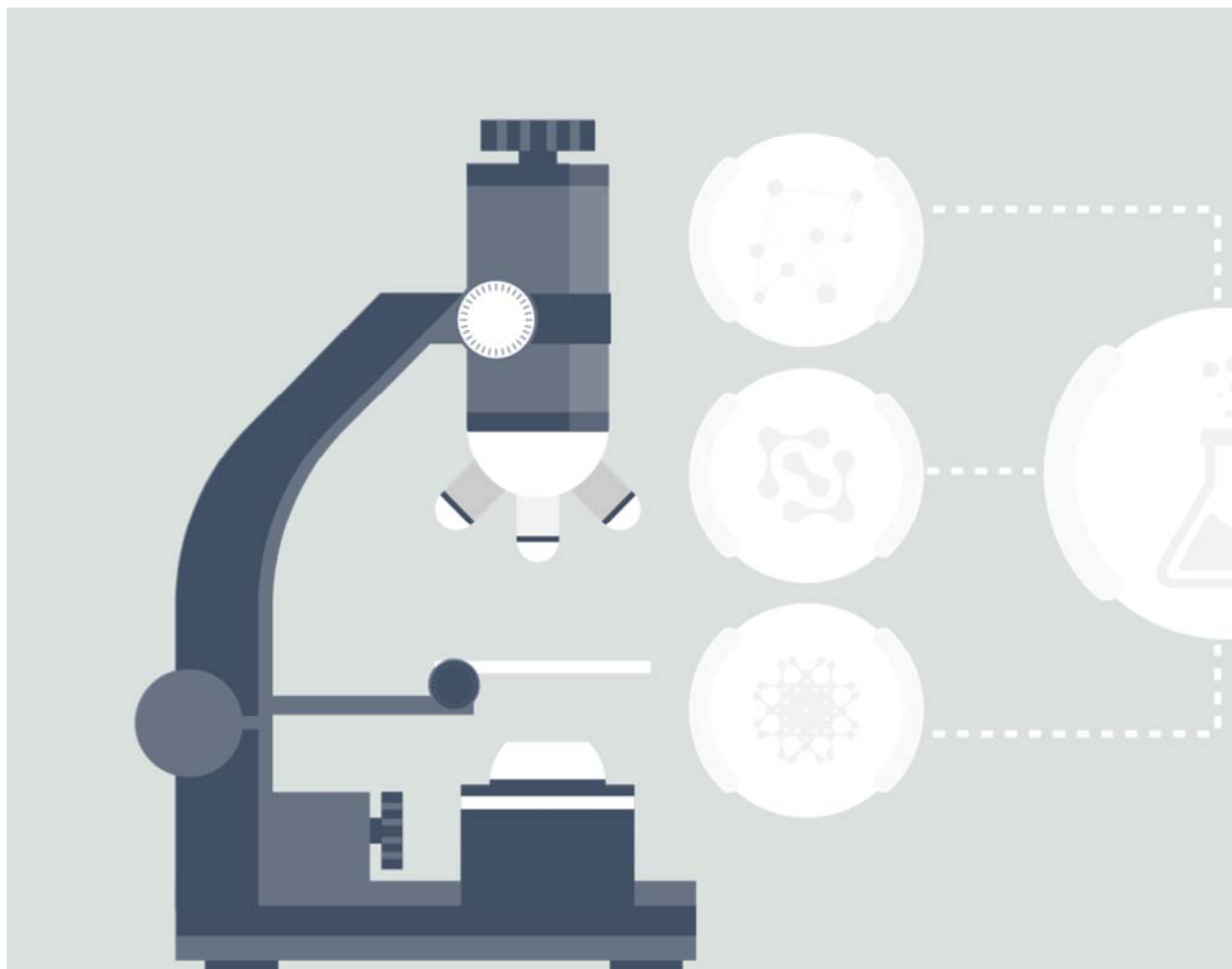


JULKAISTU NUMEROSSA 3/2012
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Uutta lääkkeistä: Ferumoksiteali

Mika Kastarinen / Kirjoitettu 8.11.2012 / Julkaistu 13.11.2012



Rienso 30 mg/ml injektioneste, liuos

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Limited

Rienso on laskimoon injektiona annettava rautavalmiste, jota käytetään kroonista munuaistautia sairastavien aikuisten raudanpuuteanemian hoitoon. Ferumoksiteali nostaa aneemisten munuaispotilaiden veren hemoglobiini- ja ferritiinipitoisuuksia merkittävästi suun kautta otettavaa rautavalmistetta tehokkaammin.

Anemia on munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla hyvin yleistä. Se todetaan yli puolella keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (munuaiskerästen suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista, ja sen ilmaantuvuus kasvaa merkittävästi munuaistoiminnan edelleen laskiessa.

Tärkeimpinä selittävinä tekijöinä munuaispotilaiden anemiaan ovat riittämätön erytropoietiinin tuotto ja hemoglobiinin tuottamiseen tarvittavan raudan puute. Lisäksi hemodialyysipotilaiden anemiaa lisää itse dialyysihoidon liittyvä toistuva verenmenetys.

Krooninen inflammaatio ja siihen liittyvä lisääntynyt sytokiiniinien tuotto ovat tärkeitä munuaispotilaan anemialle altistavia tekijöitä. Lisääntynyt sytokiinituotanto vähentää erytropoietiinin tuotantoa ja lisää punasolujen esiasteiden apoptoosia luuytimessä. Inflammaatioon liittyy myös lisääntynyt maksan tuottaman hepsidiini-peptidin tuotto, mikä muun muassa heikentää ravinnosta saatavan raudan imeytymistä ja kuljetusta. Uremia lyhentää myös kypsien punasolujen ikää.

Vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan anemian hoidon kulmakivinä ovat erytropoiesia stimuloivien aineiden (ESA) anto joko ihon alle tai laskimoon sekä raudan anto laskimoon.

Suomessa on markkinoilla neljää eri vaikuttavaa ainetta sisältäviä suoneen annettavia rautavalmisteita. Näitä ovat rautasakkaroosi (Venofer, Venotrix), rautahydroksidekstraani (Cosmofer), ferrikarboksimaltoosi (Ferinject) ja ferri-isomaltosidi (Monofer). Kaikkien valmisteiden yhteisenä käyttöaiheena on raudanpuutteen hoito silloin, kun suun kautta otettavat rautavalmisteet eivät ole riittävän tehokkaita tai niitä ei voida käyttää. Niiden rakenne on myös hyvin yhteneväinen. Kaikki valmisteet sisältävät rauta-hiilihydraattipartikkeleita, joissa kolmiarvoinen rauta on partikkelin ytimessä. Ydintä ympäröivän hiilihydraattikuoren tehtävänä on eristää ytimen biologisesti aktiivinen rauta plasman komponenteista, kunnes partikkeli pääsee maksan, pernan ja luuytimen retikuloendoteliaalijärjestelmän makrofageihin hajotettavaksi. Tämän jälkeen rauta kulkeutuu joko varastoitavaksi (ferritiini) tai plasman transferrinin kuljetettavaksi luuytimeen.

Markkinoilla olevat rautavalmisteet eroavat rakenteeltaan toisistaan lähinnä hiilihydraattikuoren laadun perusteella. Rauta-hiilihydraattikompleksin lujuuden ja tähän liittyvän raudan vapautumisnopeuden on todettu liittyvän valmisteiden toksikologisiin ominaisuuksiin. Kaikki Suomessa kaupan olevat valmisteet ovat suhteellisen hyvin siedettyjä, vaikka kaikkien niiden käyttöön voi liittyä yliherkkyysoireita. Vertailevaa, objektiivista tietoa tämän suhteen ei ole kuitenkaan saatavilla.

Rautavalmisteet annostellaan yksilöllisesti potilaan painon, hemoglobiinitason ja arvioitujen rautavarastojen perusteella. Rautasakkaroosia, rautahydroksidekstraania ja ferri-isomaltosidia voi antaa munuaispotilaille korkeintaan 200 mg kolme kertaa viikossa (yleensä hemodialyysihoidossa annos on 50–100 mg viikon tai kahden viikon välein annettuna).

Rautahydroksidekstraania, ferrikarboksimaltoosia ja ferri-isomaltosidia voidaan antaa laskimoon myös suurempana niin sanottuna kokonaisannosinfuusiona, jolloin kerta-annos voi olla korkeimmillaan 1000 mg. Tämä annostelutapa on järkevä muun muassa hemodialyysipotilaita huomattavasti harvemmin sairaalassa käyville predialyysi- tai vatsakalvodialyysipotilaille.

Samanaikaista ESA-hoitoa saavien munuaispotilaiden anemian hoidossa tähdätään kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisiin tavoitearvoihin: hemoglobiinipitoisuus 100–120 g/l, ferritiini 200–500 ng/ml ja transferiinisaturaatio 20–50 %.

Rienso on injektiona laskimoon annettava rautavalmiste, jonka vaikuttavana aineena on ferumoksiteeli. Rienson suositeltava aloitusannos perustuu potilaan painoon ja veren hemoglobiinipitoisuuteen. Yksi 17 ml:n injektiopullo sisältää 510 mg rautaa. Maksimiannos yli 50 kg painavalle potilaalle on 1020 mg. Lääke annetaan laimentamattomana injektiona laskimoon, ja injektion nopeus saa olla enintään 1 ml/s.

Toinen injektiopullo voidaan antaa 2–8 päivää ensimmäisen pullon antamisen jälkeen. Hoidon teho ja sen uusimisen tarve arvioidaan veren hemoglobiinipitoisuuden ja rautaparametrien perusteella viimeistään kuukauden kuluttua.

Riensoa annettaessa tulee olla välittömästi saatavilla henkilökuntaa, joka on koulutettu arvioimaan ja hoitamaan anafylaktisia reaktioita. Tämä koskee kaikkia laskimoon annettavia rautavalmisteita.

Farmakologia

Ferumoksiteeli on kemialliselta rakenteeltaan kolloidinen rauta-hiilihydraattikompleksi. Se sisältää rautaoksidipartikkeleja, jotka koostuvat rautaoksidiytimeistä ja sitä ympäröivästä polyglukoosi-sorbitoli-karboksimeetylieetterikuoresta.

Ferumoksiteelin eliminaatio plasmasta on annosriippuvaista. Valmisteen puoliintumisaika on noin 16 tuntia. Lääke ei metaboloidu maksassa eikä poistu munuaisten kautta. Tämän vuoksi valmisteella ei oletettavasti ole merkittäviä lääkeaine yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka poistuvat elimistöstä etupäässä maksametabolian tai munuais erityksen kautta.

Teho

Rienso-teen tehoa ja turvallisuutta kroonista munuaistautia sairastavien aikuispotilaiden raudanpuuteanemian hoidossa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa tutkimuksessa. Vertailuvalmisteena oli suun kautta otettava rautavalmiste. Kahdessa tutkimuksessa oli mukana vain sellaisia potilaita, jotka eivät olleet dialyysihoidossa, ja yhdessä oli vain hemodialyysipotilaita. Tutkittavien keski-ikä eri tutkimuksissa oli 60–66 vuotta.

Ei-hemodialyysipotilaat satunnaistettiin saamaan joko ferumoksitolia 2 x 510 mg (annosten väli 2–8 päivää) tai ferrofumaraattia 200 mg päivässä 21 päivän ajan satunnaistamissuhteessa 3:1. Hemodialyysipotilaat satunnaistettiin saamaan samoja annoksia suhteessa 1:1. Näihin tutkimuksiin satunnaistettiin yhteensä 837 potilasta, joista ferumoksitoliryhmään kuului 568 ja ferrofumaraattiryhmään 269.

Tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kaikissa kolmessa tutkimuksessa oli veren hemoglobiinipitoisuuden muutos lähtötilanteesta päivän 35 kohdalla. Toissijaisina päätetapahtumina olivat muun muassa muutokset ferritiinipitoisuudessa ja transferrinisaturaatioissa.

Ryhmien väliset erot olivat kaikissa kolmessa tutkimuksessa tilastollisesti merkitseviä kaikkien edellä mainittujen päätetapahtumien suhteen. Ero hemoglobiinipitoisuuden keskimääräisessä nousussa oli suurin toisessa ei-dialyysipotilailla tehdyssä tutkimuksessa (8 g/l vs. 2 g/l). Samassa tutkimuksessa todettiin myös vastaava selkeä ero ferritiinipitoisuuden (300,7 ng/ml vs. 0,3 ng/ml) ja transferrinisaturaation (9,8 % vs. 1,3 %) muutoksissa.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Rienso-hoitoa sai yhteensä 1 562 potilasta, todettiin haittavaikutuksia 7,9 %:lla potilaista. Näistä haittavaikutuksista 0,2 % luokiteltiin vakaviksi.

Yleisimpiä haittavaikutuksia (kaikkien ilmaantuvuus alle 2,5 % potilaista) olivat ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, huimaus ja hypotensio. Ruoansulatuskanavaperäiset oireet olivat harvinaisempia kuin suun kautta otettavan rautavalmisteen yhteydessä. Vaikeita yliherkkyyksiä tai hypotensioreaktioita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa 0,2 %:lla potilaista (3 potilasta, joista yhdellä anafylaktinen reaktio).

Valmisteen turvallisuustiedot perustuvat lyhytaikaisiin kliinisiin tutkimuksiin. Valmisteen Yhdysvaltojen markkinoille tulon jälkeen (myyntilupa kesäkuussa 2009) kertyneet turvallisuustiedot eivät poikkeaa merkittävästi kliinisten tutkimusten tuloksista. Euroopan lääkevirasto on kuitenkin

edellyttänyt myyntiluvan myöntämisen yhteydessä, että valmisteen riskinhallintaohjelmaan sisältyy markkinoille tulon jälkeisiä tutkimuksia, joissa vertaillaan Rienson tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaiskäytössä muihin markkinoilla jo oleviin suoneen annettaviin rautavalmisteisiin.

Pohdinta

Ferumoksitoli on hyvä hoitovaihtoehto kroonista munuaistautia sairastaville potilaille raudanpuuteanemian hoitoon. Valmisteen annosteluun liittyvät hyödyt (harva ja nopea annostelu) tulevat todennäköisesti parhaiten esiin niillä munuaispotilailla, jotka käyvät sairaalakontrolleissa hemodialyysipotilaita harvemmin. Lääkkeen pitkäaikainen teho ja turvallisuus on hyvä selvittää markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa.



Mika Kastarinen

LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

HYVÄ TIETÄÄ

- Rienso-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 15.6.2012. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhtenveto välilehdeltä Product information.