

MAIJA PIHLAJAMÄKI

FT, dosentti, neurologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

DIMETYYLIFUMARAATTI

Tecfidera 120 mg ja 240 mg enterokapseli, kova, Biogen Idec Ltd

Tecfidera on uusi suun kautta otettava lääke, joka on tarkoitettu aikuisten tavallimmalla MS-tautimuodolla eli aaltomaisen MS-taudin hoitoon.

Multippeliskleroosi eli MS-tauti on nuorten aikuisten yleisin etenevä neurologinen sairaus. Taudin tavallisin ilmenemismuoto on aaltomainen MS-tauti, jonka oirekuva on nimensä mukaisesti vaihteleva. Yleisiä oireita ovat näön hämärtyminen, tuntoaistin häiriintyminen, raajojen lihasheikkous ja tasapaino-ongelmat.

MS-taudin syitä ei tarkalleen tunneta. Keskeisiä tekijöitä oireiden taustalla kuitenkin ovat autoimmuunireaktiosta johtuva hermosolujen vaurioituminen ja niitä ympäröivän myeliinitupen vaurioituminen.

Pitkään markkinoilla olleita MS-taudin peruslääkkeitä ovat pistoksina annettavat beetainterferonit 1a ja 1b sekä glatirameeriasetaatti. MS-taudin perinteinen lääkevalikoima on monipuolistunut viime vuosina huomattavasti.

Dimetyylifumaraatti (Tecfidera) on uusi suun kautta otettava lääke, joka on tarkoitettu aikuisten aaltomaisen MS-taudin hoitoon. Aloitusannos on yksi 120 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa. Viikon hoidon jälkeen siirrytään suositusannokseen 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Farmakologia

Tecfidera muuntuu nopeasti aktiiviseksi aineenvaihduttuotteekseen, monometyylifumaraatiksi. Monometyylifumaraatti saavuttaa huippupitoisuutensa keskimäärin 2–2,5 tunnin kohdalla. Huippupitoisuus ja altistus suurenevät likimain suoraan suhteessa annokseen. Ruoka ei vaikuta merkittävästi kokonaisaltistukseen, mutta haittavaikutusten lieventämiseksi Tecfidera kannattaa ottaa ruoan kanssa.

Tecfidera metaboloituu lähes täydellisesti. Vain noin 0,1 % annoksesta poistuu muuttumattomana virtsaan. Poistumisreitit elimistöä ovat hiilidioksidin uloshengitys (60 % annoksesta) sekä munuaiset ja uloste. Puoliintumisaika on lyhyt (1 tunti), eikä lääke kerry elimistöön.

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla, yli 65-vuotiailla eikä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Tecfideran farmakodynaamiset vaikutukset välittyvät ensisijaisesti transkriptiotekijä "nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2:n" säätelemän signaalireitin kautta. Valmisteella on osoitettu olevan sekä anti-inflammatorisia että immuunivastetta muuntavia vaikutuksia. Tulehdusreaktiossa tapahtuva immuunisolujen aktivaatio ja proinflammatoristen sytokiinin vapautuminen vähenivät lääkkeen vaikutuksesta merkittävästi.

Teho

Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla tehtiin kaksi 2 vuoden kestoista tutkimusta. Tutkimuksessa 1 (DEFINE) oli mukana 1 234 potilasta ja tutkimuksessa 2 (CONFIRM) 1 417 potilasta. Tecfideran teho ja turvallisuus osoitettiin potilailla, joiden EDSS- eli Expanded Disability Status Scale -pisteet olivat 0–5, joilla oli ilmennyt vähintään yksi pahenemisvaihe edeltäneen vuoden aikana tai joilla 6 viikon kuluessa tehty aivojen magneettikuvaus osoitti vähintään yhden tehostuvan vaurioalueen.

Tutkimuksessa 1 potilasjoukkoa lähtötilanteessa kuvanneet mediaaniarvot olivat 39 vuoden ikä, sairauden kesto 7 vuotta ja EDSS-pistemäärä 2,0. Vastaavasti tutkimuksen 2 potilasjoukon lähtötilanteen mediaaniarvot olivat 37 vuoden ikä, sairauden kesto 6 vuotta ja EDSS-

pistemäärä 2,5. Tutkimus 2 sisälsi myös vertailun glatirameeriasetaattiin.

Tecfidera-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmissä ensisijaiset päätetapahtumat vähenivät merkittävästi lumenhoitoon verrattuna: tutkimuksessa 1 pahenemisvaiheen saaneiden potilaiden osuus 2 vuoden hoidon aikana ($p < 0,0001$) ja tutkimuksessa 2 pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä 2 vuoden hoidon aikana ($p < 0,0001$). Myös magneettikuvauksessa havaittujen leesioden keskimääräinen lukumäärä 2 vuoden aikana väheni merkittävästi.

Samankaltainen hoitovaikutus pahenemisvaiheisiin todettiin myös niillä potilailla, joiden tauti oli erittäin aktiivinen. Sen sijaan hoitovaikutusta toimintakyvyn jatkuvaan heikkenemiseen (3 kuukauden aikana) ei ollut selvästi osoitettavissa.

Haittavaikutukset

Tecfideran yleisimmät, hoidon alkuun painottuneet haittavaikutukset olivat punastuminen ja maha-suolikanavan oireet, kuten ripuli, pahoinvointi ja vatsakipu.

Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat maha-suolitulohehdus, veren valkosolujen niukkuus, ihottuma ja kutina, valkuaisvirtaisuus ja maksa-arvojen suureneminen. Ennen Tecfidera-hoidon aloittamista määritetään täydellinen verenkuva sekä munuaisten ja maksan toimintakokeet. Hoidon aikana vastaavat verikokeet suositellaan tarkastettavan lääkärin harkinnan mukaan esimerkiksi 3:n, 6:n ja 12 kuukauden hoidon jälkeen.

Keskimääräinen lymfosyyttimäärä pieneni ensimmäisen hoitovuoden aikana noin 30 % ja tasaantui sen jälkeen. Infektioiden ja erityisesti vakavien infektioiden esiintyvyys oli kuitenkin samankaltaista lumen- ja Tecfidera-hoitoa saaneilla potilailla. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, Tecfidera-hoidon keskeyttämistä pitää harkita. Lääkityksen voi aloittaa uudelleen, kun infektio on hoidettu.

Rokotusten antamista Tecfidera-hoidon aikana ei ole tutkittu, kuten ei myöskään yhteiskäyttöä syöpälääkkeiden tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa.

Tecfideran yhteiskäyttöä tavallisten MS-lääkkeiden (beetainterferoni 1a ja glatirameeriasetaatti) sekä akuutin pahenemisvaiheen hoitoon annettavan kortisonipulsihoidon kanssa on tutkittu, eikä erityisiä ongelmia ole havaittu.

Tecfidera-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää hoidon aikana asianmukaista ehkäisyä. Ei tiedetä, erittykö Tecfidera äidinmaitoon, joten potilaskohtaisesti harkiten joko Tecfidera-hoito tai rintaruokinta täytyy lopettaa.

Pohdinta

Tecfidera on uusi suun kautta otettava MS-lääke, joka vähentää oksidatiivista stressiä ja jolla on sekä anti-inflammatorisia että neuroprotektiivisiä vaikutuksia. Kun otetaan huomioon lääkkeen virallinen käyttöaihe ja kohtuullinen haittavaikutusprofiili, Tecfidera voinee löytää paikkansa aaltomaisen MS-taudin ensilinjan lääkkeiden joukosta.

Potilaan ja lääkärin valittavana on nyt niin teholtaan, haittavaikutusprofiililtaan kuin annostelutavaltaan hyvin erilaisia MS-lääkkeitä. Aktiivinen lääkevasteen arviointi ja siihen perustuvat hoitopäätökset tulevat olemaan entistäkin tärkeämmässä roolissa MS-potilaan hoidossa. ■

Kirjallisuutta

Fox RJ, ym. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367: 1087–97.

Gold R, ym. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367: 1098–107.

Remes A. MS-taudin lääkehoito monipuolistuu. Sic! 2014; 4(1): 7–11.

Euroopan komissio myönsi myyntiluvan Tecfidera-lääkevalmisteelle 30.1.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.