

Bedakiliini

Sirturo 100 mg tabletit, Janssen-Cilag International NV

Bedakiliinia sisältävä Sirturo-valmiste on tarkoitettu osaksi monilääkeresistentin keuhkotuberkuloosin (MDR-tb) yhdistelmähoitoa, ja se on ensimmäinen lääke omassa ryhmässään. Myyntilupa myönnettiin ehdollisena, ja tarkoituksena on lisätutkimuksen avulla selvittää muun muassa valmisteen optimaalista käyttöä.

Tuberkuloosin aiheuttaa Mycobacterium tuberculosis -bakteeri. Suomessa tuberkuloosiin sairastui vuonna 2013 yhteensä 275 ihmistä (Vasankari 2014).

Tuberkuloosin lääkehoito aloitetaan neljän peruslääkkeen yhdistelmällä. Nämä ovat isoniatsidi, rifampisiini, pyratsiiniamidi ja etambutoli. Näistä kaksi viimeksi mainittua voidaan yeensä jättää pois 2 kuukauden hoidon jälkeen. Hoidon kokonaiskesto on vähintään 6 kuukautta.

Monilääkeresistentillä tuberkuloosilla (multi-drug resistant, MDR-tb) tarkoitetaan vähintään isoniatsidille ja rifampisiinille vastustuskykyistä bakteeria (Soini ja Vasankari 2014). Isoniatsidin ja rifampisiinin lisäksi erittäin resistentti tuberkuloosi (extensive drug resistant, XDR-tb) on vastustuskykyinen vielä jollekin fluorokinolonille ja aminoglykosidille, pre-XDR-tb näistä jommallekummalle.

MDR- ja XDR-tb kehittyvät joko huonosti toteutuneen lääkehoidon seurauksena tai potilaan saatua tartunnan lääkeresistentistä tuberkuloosikannasta. Suomessa MDR-tb-tapauksia todetaan 2–5 vuosittain, ja XDR-tb-tapauksia on todettu vain yksi (Soini ja Vasankari 2014).

Lähialueillamme tilanne on kuitenkin huolestuttava, ja esimerkiksi Luoteis-Venäjällä lähes kolmannes kaikista uusista tuberkuloositartunnoista on MDR-tapauksia. Maailmassa MDR-tuberkuloosiin arvioidaan sairastuvan vuosittain lähes puoli miljoonaa ihmistä, mikä on noin 5 % kaikista tuberkuloositartunnoista.

MDR- ja XDR-tb:n hoito valitaan potilaskohtaisesti lääkeherkkyySMääritysten perusteella (Soini ja Vasankari 2014). MDR-tb:n intensiivivaiheen kesto on vähintään 8 kuukautta ja kokonaiskesto 24 kuukautta.

Lääkityksessä käytettävät niin sanotut toisen linjan lääkkeet ovat peruslääkkeitä heikompitehoisia, ja niillä on runsaasti haittavaikutuksia. Tuberkuloosin hoidon valtakunnallinen asiantuntijaryhmä seuraa jokaisen MDR- ja XDR-tb-potilaan hoitoa ja ottaa kantaa lääkeyhdistelmiin (www.filha.fi).

Käyttöaihe ja annostus

Bedakiliinia sisältävä Sirturo on luokiteltu harvinaislääkkeeksi. Se on tarkoitettu aikuispotilaille osaksi MDR-tb:n tarkoituksenmukaista yhdistelmähoitoa, kun tehokasta hoitoa ei muutoin voida resistenssin tai siedettävyyteen liittyvien tekijöiden vuoksi toteuttaa. Bedakiliinin käytöstä osana lääkkeille herkän tb-infektion yhdistelmähoitoa ei ole kliinisiä tietoja.

Bedakiliinia pitää käyttää yhdistelmänä vähintään kolmen sellaisen lääkevalmisteen kanssa, joille potilaasta eristetyn tuberkuloosibakteerin on osoitettu olevan herkkä in vitro. Kun Sirturo-hoito päättyy, hoitoa näillä muilla lääkevalmisteilla pitää jatkaa.

Suosittelu annostus on 400 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 2 viikon ajan, ja sen jälkeen 200 mg kolmesti viikossa (annosväli vähintään 48 tuntia) viikoilla 3–24. Tietoa yli 24 viikkoa kestävästä hoitoajasta on vain hyvin vähän.

Sirturo-hoito on aloitettava ja toteutettava MDR-tb:n noitton perehtyneen lääkärin valvonnassa, ja se suositellaan antamaan valvottuna hoitona (Directly Observed Therapy, DOT). Tabletit otetaan ruuan kanssa.

Farmakologia

Bedakiliini on diaryylikinoliini, joka estää spesifisesti mykobakteerin ATP-syntaasia, joka on M. tuberculosis -bakteerin energiatuotannon välttämätön entsyymi. ATP-syntaasin estolla on bakterisidinen vaikutus tuberkuloosibakteeriin.

Suun kautta otetun bedakiliinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tavallisesti noin 5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Bedakiliinin antaminen ruoan kanssa suurentaa suhteellisen hyötyosuuden noin 2-kertaiseksi verrattuna valmisteen antamiseen paastotilassa.

Bedakiliini metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. Siksi bedakiliinin yhteiskäyttö CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden kanssa saattaa pienentää bedakiliinipitoisuuksia plasmassa ja yhteiskäyttö CYP3A4:n estäjien kanssa saattaa puolestaan suurentaa pitoisuuksia. Esimerkiksi rifampisiini pienensi terveiden tutkittavien bedakiliinin AUC-arvon puoleen ja ketokonatsoli suurensi sitä 20 %.

Suurin osa annetusta bedakiliiniannoksesta eliminoituu ulosteisiin. Bedakiliinin ja sen aktiivisen N-monodesmetyylimetaboliitin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 5,5 kuukautta. Tämä kuvastanee bedakiliinin ja sen metaboliitin hidasta vapautumista perifeerisistä kudoksista.

Teho

Vaiheen IIb lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa ja satunnaistetussa tutkimuksessa värjäyspositiivista MDR- tai pre-XDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat saivat 24 viikon ajan joko Sirturo-hoitoa (n = 79) tai lumetta (n = 81), joita kumpaakin käytettiin yhdistelmänä viidestä muusta lääkkeestä koostuvan yhdistelmän kanssa (Deacon ym. 2014). Peruslääkitys koostui etionamidista, kanamysiinista, pyratsiinamidista, ofloksasiinista ja sykloseriinistä/teritsidonista. Peruslääkitystä jatkettiin tutkimusjakson jälkeen 18–24 hoitokuukauden päättymiseen saakka, ja lopullinen arvio tehtiin viikolla 120. Hoitutuloksen ensisijainen muuttuja oli aika yskösviljelyn konversioon eli aikaväli ensimmäisestä Sirturo-annoksesta ensimmäiseen kahdesta peräkkäisestä negatiivisesta yskösviljelystä, kun yskösnäytteet kerättiin vähintään 25 vuorokauden välein.

Aika yskösviljelyn konversioon (mediaani) oli Sirturo-ryhmässä 83 vuorokautta ja lumeryhmässä 125 vuorokautta (HR 2,44; 95 %:n CI 1,57–3,80; p < 0,0001). Viikolla 120 Sirturo-ryhmässä vasteen saaneita oli 41 (62 %) ja lumelääkeryhmässä 29 (44 %).

Sirturo-valmisteen tehoa on selvitetty myös avoimessa tutkimuksessa, jossa oli mukana myös XDR-tb-potilaita. Tämä tutkimus oli myyntiluvan myöntämisenvaiheessa vielä kesken.

Turvallisuus

Kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa bedakiliinia saaneilla (n = 102) esiintyneitä yleisiä tai hyvin yleisiä (≥ 1 %:lla) haittavaikutuksia olivat päänsärky, heitehuimaus, pidentynyt QT-aika, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suurentunut transaminaasipitoisuus sekä nivel- ja lihassärky.

Satunnaistetussa vaiheen IIb tutkimuksessa kuolleisuus oli suurempi Sirturo-ryhmässä (10/79) kuin lumeryhmässä (2/81). Syy-yhteydestä Sirturo-hoitoon ei kuitenkaan löydetty näyttöä.

Vaiheen IIb tutkimuksessa QTcF-ajan suurin keskimäärin pidentyminen 24 viikkoa kestäneen Sirturo-hoidon aikana lähtötilanteeseen verrattuna oli 15,7 ms (viikolla 18) ja lumeryhmässä 6,2 ms. Sirturo-hoitoa saaneiden potilaiden QTcF-ajan pidentymä väheni vähitellen hoidon päättymisen jälkeen. Yhtään kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (torsades de pointes) ei todettu. Sydänsähkökäyrä (EKG) on rekisteröitävä ennen hoidon aloittamista ja vähintään kuukausittain bedakiliinihoidon aloittamisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen maksan transaminaasipitoisuuksien suurenemisen vuoksi potilaiden maksan toimintaa on seurattava oireiden ja laboratoriokokeiden (ALAT, ASAT, AFOS, Bil) perusteella hoidon alussa, kuukausittain ja aina tarvittaessa.

Pohdinta

Tuberkuloosin ja erityisesti MDR-tuberkuloosin hoitoon kaivataan kipeästi uusia lääkkeitä. Bedakiliini on ensimmäinen oman ryhmänsä lääkeaine, jolla on tehoa MDR-tuberkuloosiin (Zumla 2014). Haittavaikutuksina on otettava huomioon mahdolliset maksahaitat sekä QTc-ajan piteneminen. CYP3A4-välitteiset lääkeyhteisvaikutukset (esim. HIV-lääkkeet) voivat hankaloittaa yhdistelmä lääkehoitojen toteuttamista.

Myyntilupaa edeltävissä tutkimuksissa potilasmäärät olivat melko pieniä. Muun muassa bedakiliinin optimaalista käyttöä MDR-tb:n hoidossa selvitetään vielä vaiheen III tutkimuksessa.

Sirturo-valmiste on saanut niin sanotun ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto EMA arvioi uudet tiedot vähintään kerran vuodessa ja tarvittaessa päivittää valmisteen tuotetiedot.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 11.11.2014 ja julkaistu Sic!-verkkolehdeissä 17.11.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Diacon AH, ym. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med 2014; 371: 723–32.

Soini H, Vasankari T. Monilääkeresistentti tuberkuloosi. Duodecim 2014; 130(16): 1599–605.

Vasankari T. Tuberkuloosin diagnostiikka ja hoito. Suom Lääkäril 2014; 697(7): 490–2.

Zumla AI, ym. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. Lancet Infect Dis 2014; 14: 327–40.

HYVÄ TIETÄÄ

Sirturo-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 5.3.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointiausunto (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.

Tuberkuloosista THL:n verkkosivuilla: www.thl.fi > Infektiotaudit > Taudit ja mikrobit > Tuberkuloosi

Tietoa tuberkuloosista monipuolisesti, helposti ja ymmärrettävästi eri kielillä: www.tuberkuloosi.fi. Sivustoa ylläpitää Filha ry.
