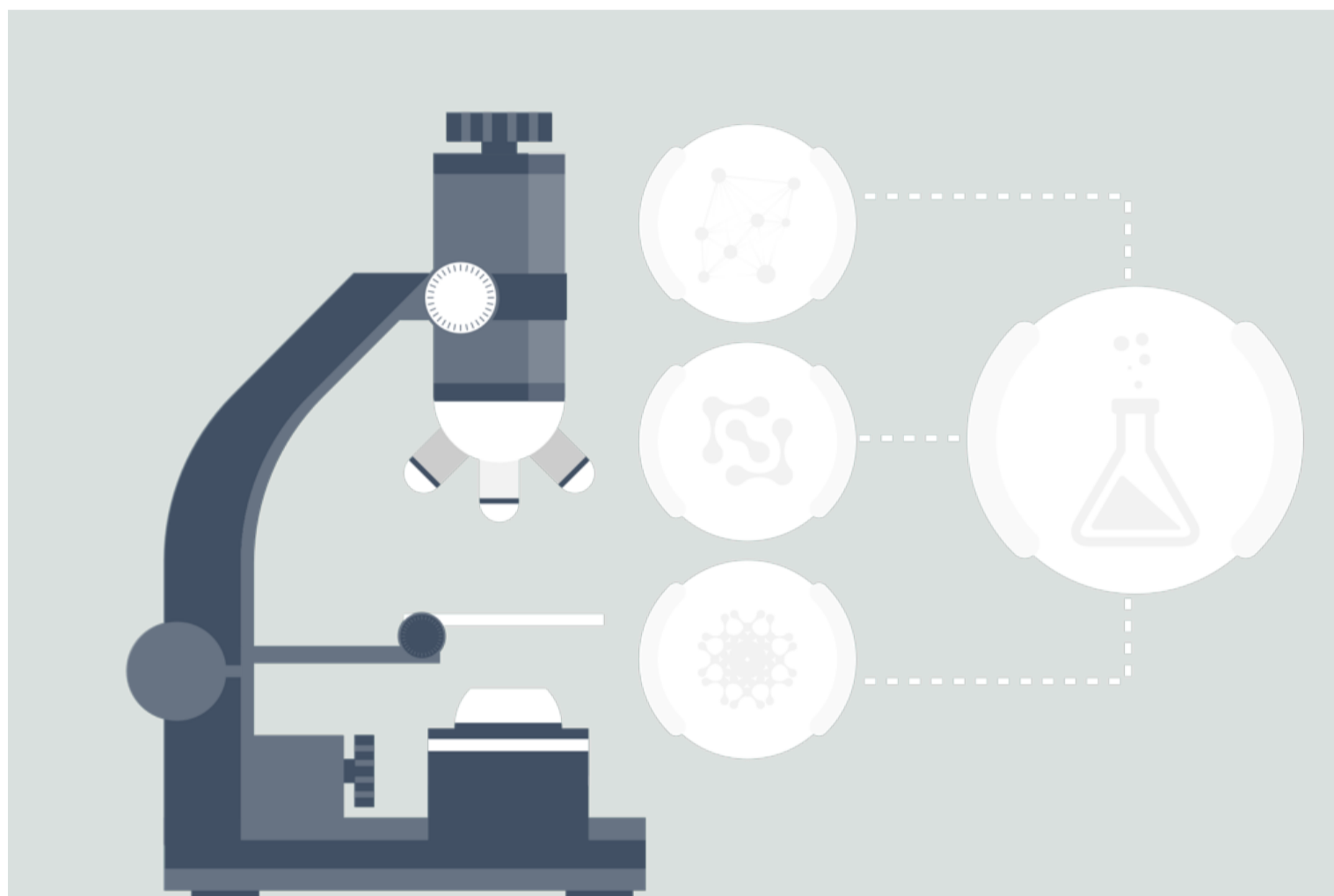


JULKAISTU NUMEROSSA [1/2011](#)  
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

# Roflumilasti

Veijo Saano



*Daxas, 500 mikrog, kalvopäällysteinen tabletti, Nycomed GmbH*

Roflumilasti on uudella tavalla vaikuttava lääke keuhkohtaumatautiin. Fosfodiesteri-4-entsyymin (PDE4) selektiivinen esto johtaa korkeampaan adenosinimonofosfaatin (cAMP) pitoisuuteen muun muassa bronkiolien seinämän sileässä lihaksessa, ja bronkusobstruktio on vähäisempää. Lisäksi roflumilasti estää tulehdusreaktiota. Valmiste on tablettimuotoinen ja sitä käytetään muiden keuhkohtaumataudin lääkkeiden rinnalla. Kliinisissä tutkimuksissa roflumilastia saaneiden vaikeaa tai keskivaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavien taudin pahenemisvaiheet vähenivät keskimäärin 17–21 %. Yleisimpiä roflumilastin haittoja olivat ruoansulatuskanavan oireet (ripuli, pahoinvointi, vatsakipu), painonlasku ja päänsärky.

Keuhkohtaumatauti, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), on Euroopassa neljänneksi yleisin kuolinsyy. Tauti johtuu yleensä tupakoinnista, jonka lopettaminen on tehokkainta ehkäisyä ja hoitoa. Taudin oireita ovat yskä, hengenahdistus ja fyysisen suorituskyvyn heikkeneminen.

Nykyisellä lääkityksellä pystytään vain lievittämään oireita ja vähentämään taudin pahenemisvaiheita, eikä riittävää vastetta aina saada. Tärkein lääkeaineryhmä on antikolinergit, joista eniten käytetään inhaloitavaa tiotropiumia. Hengenahdistusta lievitetään astman lääkehoidosta tutuilla, lyhytvaikutteisilla beeta-2-agonisteilla. Toistuviin tai jatkuvasti ilmeneviin oireisiin käytetään pitkävaikutteisia beeta-2-agonisteja. Varsinkin taudin pahenemisvaiheissa jotkut potilaat hyötyvät glukokortikoideista (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD, 2009).

Roflumilastia sisältävä Daxas-valmiste on hyväksytty jatkuvasti käytettävästi lääkkeeksi aikuisille keuhkohtaumataudin hoitoon, kun tauti on vaikea (FEV<sub>1</sub> on bronkodilataation jälkeen alle 50 % viitearvosta, potilaalla on krooninen keuhkoputkentulehdus ja toistuvasti taudin pahenemisvaiheita). Valmistetta käytetään beeta-2-stimulanttien ja antikolinergien rinnalla.

Valmiste on lääkeainetta nielemisen jälkeen nopeasti vapauttava tabletti, jota otetaan yksi kerran vuorokaudessa.

## Farmakologia

Roflumilasti ja sen metaboliitti roflumilasti-N-oksidi estävät selektiivisesti fosfodiesteri-4-entsyymiä (PDE4). PDE4 hajottaa syklistä adenosinimonofosfaattia (cAMP), joten roflumilasti pitää cAMP:n pitoisuuden korkeampana muun muassa bronkiolien seinämän sileässä lihaksessa, ja bronkusobstruktio on vähäisempää. Lisäksi roflumilasti estää tulehdusreaktiota.

Nielty roflumilasti imeytyy nopeasti tuottaen huippupitoisuuden plasmaan noin tunnissa. Hyötyosuus on noin 80 %. Ruoka hidastaa imeytymistä, muttei vähennä sitä. Aine metaboloituu nopeasti, ja roflumilasti-N-oksidin pitoisuus nousee huippuunsa noin 8 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Isoentsyymit CYP1A2 ja -3A4 osallistuvat roflumilastin metaboliaan, mutta aine ei merkitsevästi estä tai indusoi CYP-isoentsyymejä eikä ole erityisen altis lääkeaineiden yhteisvaikutuksille. Roflumilastin eliminaation puoliintumisaika on noin 17 tuntia, N-oksidimetaboliitin noin 30 tuntia.

## Teho

Roflumilastin vaikutuksia ja farmakokinetiikkaa selvitettiin 65:ssä faasi I -tyyppin tutkimuksessa, joissa oli yli 1000 tutkimushenkilöä. Tehon ja turvallisuuden tutkimuksia tehtiin 18. Niistä tärkeimmissä oli mukana 4768 potilasta. He sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautia. Tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumelääkkeeseen. Vertailua roflumilastin ja muiden keuhkohtaumataudin lääkkeiden välillä ei ole tehty.

Keuhkojen toiminnan paraneminen havaittiin 4 viikossa lääkityksen aloittamisesta, ja se säilyi tutkimusjakson loppuun. Vaste roflumilastille tuli esiin myös silloin, kun potilas käytti jo ennestään keuhkoputkia laajentavaa sympatomimeettia tai antikolinergia.

Roflumilastilla ei saada dramaattista paranemista vaikeaa tai keskivaikeaa keuhkohtaumatautia potevien tilaan, sillä pahenemisvaiheet vähenivät keskimäärin vain noin 17–21 %, osassa tutkimuksia eivät ollenkaan. Lääkitystä annettiin pisimmillään vuoden ajan, eikä lääkkeen tehossa ilmennyt heikkenemistä.

## Haittavaikutukset

Roflumilasti aiheutti haittavaikutuksia noin 16 %:lle potilaista (lumelääke 5 %:lle). Yleisimpiä haittoja olivat ripuli (5,9 %), painonlasku (3,4 %), pahoinvointi (2,9 %), vatsakipu (1,9 %) ja päänsärky (1,7 %). Haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne loppuivat useimmiten hoidon jatkuessa.

Suurin osa ilmenneistä haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia. Joillekin potilaille tuli vaikeaa ripulia. Ilmiö sopii havaintoihin toksisuustutkimuksista, joissa roflumilastin todettiin myös lisäävän koe-eläinten mahahapon eritystä ja hidastavan mahalaukun tyhjenemistä. Nämä ilmiöt voivat liittyä roflumilastin vaikutustapaan, kuten myös keskushermostoon menevän aineen aiheuttama unettomuus, päänsärky ja heitehuimaus. Vaikutustavan perusteella on syytä seurata myös itsemurhien esiintymistä.

## Pohdinta

Teofylliinillä, jota joskus käytetään myös keuhkohtaumataudin hoidossa, on samaa vaikutusta kuin roflumilastilla, mutta käytännössä plasman teofylliinipitoisuudet eivät nouse niin korkeiksi, että PDE4:n toiminta estyisi. Kuitenkaan teofylliiniä ja roflumilastia ei ole järkevää käyttää samanaikaisesti. Muiden keuhkohtaumataudin lääkkeiden rinnalla käytettynä

roflumilasti tuo lisää lievitystä keskivaikeaa ja vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavien oireisiin. Tautia parantavaa tai taudin etenemistä pysäyttävää lääkitystä ei vielä ole, joten potilaita on yhä kannustettava ponnekkaasti tupakoinnin lopettamiseen.

**Veijo Saano**

LKT, kliinisen farmakologian erikoislääkäri  
Yliääkäri, Fimea

**KIRJALLISUUTTA**

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2009. Medical Communications Resources Inc., 2009.

**HYVÄ TIETÄÄ**

[Daxas-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto \(EPAR\).](#)

Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history".