

Liksisenatidi

Lyxumia 10 tai 20 mikrogrammaa injektioneste, liuos esitötetyssä kynässä (14 annosta)

Lyxumia hoidon aloituspakkauksessa on yksi 10 ja yksi 20 mikrogramman esitötetty kynä (14 + 14 annosta)

Sanofi-aventis groupe

Liksisenatidi on tyypin 2 diabeteksen hoitoon tarkoitettu, kerran päivässä annosteltava GLP-1-reseptoriagonisti. Se voidaan yhdistää tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai perusinsuliinin kanssa, jos kyseisillä hoidoilla yhdistettynä ruokavaliohoitoon ja liikuntaan ei saavuteta riittävän hyvää hoitotasapainoa.

Yli puoli miljoonaa suomalaista sairastaa diabetesta, ja heistä noin 75 %:lla on tyypin 2 tauti (diabeteksen Käypä hoito -suositus).

Hyperglykemian hoitoon ensimmäiseksi lääkkeeksi suositellaan metformiinia. Ruokavaliohoito ja liikunta ovat keskeisiä tyypin 2 diabeteksen (T2DM) hoidossa.

Inkretiinimeetit ovat uusimpia T2DM:n hoitoon tulleita lääkkeitä. Ne vaikuttavat GLP-1-reseptorin kautta kuten elimistön oma GLP-1 (glucagon-like peptide 1). Inkretiinimeettien elimistön omasta GLP-1:stä poikkeavan aminohapporakenteen ansiosta ne hajoavat huomattavasti elimistön omaa peptidiä hitaammin.

Suomessa on tähän mennessä ollut käytössä kaksi GLP-1-reseptoriagonistia: eksenatidi ja liraglutidi. Eksenatidia annostellaan kahdesti päivässä (Byetta) tai kerran viikossa (Bydureon) ja liraglutidia (Victoza) kerran päivässä.

Lyxumia on tarkoitettu aikuisten T2DM-potilaiden hoitoon hyvän hoitotasapainon saavuttamiseksi yhdessä tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai perusinsuliinin kanssa, jos kyseisillä hoidoilla sekä ruokavaliohoidolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävän hyvää hoitotasapainoa.

Lyxumia pistetään reiden, vatsan tai olkaparren ihon alle. Aloitusannos on 10 mikrog kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan. Ylläpitoannos on 20 mikrog vuorokaudessa, ja se aloitetaan päivänä 15.

Aiempaan metformiiniannokseen ei tarvitse tehdä muutoksia liksisenatidin aloituksen vuoksi. Jos liksisenatidi lisätään aiempaan sulfonyyliurea- tai perusinsuliinihoitoon, voidaan harkita näiden annosten pienentämistä hypoglykemiariskin vuoksi. Lyxumiaa ei pidä käyttää yhdessä perusinsuliinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoiton kanssa suurentuneen hypoglykemiariskin vuoksi.

Liksisenatidin käyttö ei edellytä erityistä verensokeriarvojen seuranta. Jos liksisenatidi yhdistetään sulfonyyliureaan tai perusinsuliiniin, voivat verensokeriarvojen seuranta tai omamittaukset olla tarpeen hypoglykemioiden havaitsemiseksi erityisesti yhdistelmähoiton alkuvaiheessa, kunnes hoitotasapaino on löytynyt.

Farmakologia

Liksisenatidi on glukagonin kaltainen peptidi-1:n (GLP-1) reseptoriagonisti. GLP-1 on ihmisen inkretiinihormoni, joka erittyy suolesta ruokailun yhteydessä (Eriksson ja Laine 2012, 2013). Se tehostaa haiman beetasolujen glukosiriippuvaista insuliinieritystä ja vähentää glukagonin eritystä alfasoluista. Lisäksi GLP-1 hillitsee ruokahalua sekä viestimällä kylläisyydestä keskushermostoon että hidastamalla mahan tyhjenemistä.

Ihon alle pistetty liksisenatidi imeytyy nopeasti. Imeytymisnopeudessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja, kun liksisenatidi annostellaan vatsan, reiden tai käsivarren ihon alle. Liksisenatidi eliminoituu suodattamalla glomeruluksista, minkä jälkeen seuraa takaisinimeytyminen tubuluksista. Takaisinimeytymisen jälkeen liksisenatidi hajoaa pienemmiksi peptideiksi ja aminohapoiksi, jotka palaavat proteiinimetaboliaan.

Lievä munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta liksisenatidin AUC-arvoon, mutta keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo suureni 24 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 46 %. Lyxumian käytössä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta.

Liksisenatidi ei metaboloitu CYP450-välitteisesti. Liksisenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä, mikä voi hidastaa suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymistä. Parasetamolia (1 g:n kerta-annos) käytettiin mallilääkkeenä arvioitaessa liksisenatidin (10 mikrog) vaikutusta mahan tyhjenemiseen. Parasetamolien AUC-arvo ja puoliintumisaika pysyivät ennallaan parasetamolien ottoajankohdasta riippumatta (ennen liksisenatidia tai sen jälkeen), mutta C_{max} pieneni noin 30 % ja t_{max} piteni, kun parasetamoli otettiin 1–4 tuntia liksisenatidin jälkeen.

Liksisenatidin aiheuttamalla mahan tyhjenemisnopeuden hidastumisella voi olla merkitystä silloin, kun suun kautta otettavan lääkkeen terapeutinen leveys on kapea tai jos lääke muuten edellyttää huolellista seuranta. Tiivis seuranta on tarpeen etenkin liksisenatidihoidon alussa. Suun kautta otettavat lääkevalmisteet tulee ottaa aina samaan tapaan suhteessa liksisenatidiin. Jos tällainen lääkevalmiste otetaan aterian yhteydessä, mieluiten valitaan sellainen ateria, jolloin ei oteta liksisenatidia.

Esimerkiksi liksisenatidin (20 mikrog) ja varfariinin (25 mg) yhteisvaikutustutkimuksessa varfariinin AUC- ja INR-arvot pysyivät ennallaan, mutta C_{max} pieneni 19 % ja t_{max} piteni 7 tuntia liksisenatidin vaikutuksesta. Varfariinia käyttävien potilaiden INR-arvoa on hyvä seurata riittävän usein liksisenatidihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Teho

Lyxumia-hoidon vaikutusta diabeteksen hoitotasapainoon arvioitiin kuudessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (taulukko 1). Näistä yhdessä liksisenatidia annettiin yksinään ja viidessä liksisenatidi lisättiin muuhun hyperglykemian lääkehoitoon. Yhdessä satunnaistetussa ja avoimessa tutkimuksessa liksisenatidia verrattiin eksenatidiin. Näihin tutkimuksiin osallistui 3 825

tyypin 2 diabetesta sairastavaa, joista 2 445 satunnaistettiin saamaan liksisenatidia.

Myyntiluvan arvioinnin aikana valmistui kaksi lisätutkimusta. Ensimmäisessä verrattiin liksisenatidia lumeeseen pioglitatsonin (ja metformiinin) lisänä ja toisessa glargininsuliinin ja metformiinin lisänä.

Taulukko 1. Liksisenatidin 3-vaiheen tutkimukset (Lyxumian valmisteyhteenveto).

Tutkimus	Satunnaistettuja potilaita	Vertailuvalmiste	Hyperglykemian taustahoito
EFC6018	361	Lume	Ei taustahoitoa
EFC6014	680	Lume	Metformiini
EFC10743	484	Lume	Metformiini
EFC6015	859	Lume	Sulfonyyliurea TAI sulfonyyliurea ja metformiini
EFC6016	496	Lume	Perusinsuliini TAI perusinsuliini ja metformiini
EFC10887	311	Lume	Perusinsuliini TAI perusinsuliini ja sulfonyyliurea
EFC6019	639	Eksenatidi	Metformiini
EFC6017	484	Lume	Pioglitatsoni TAI pioglitatsoni ja metformiini
EFC10781	446	Lume	Glargininsuliini ja metformiini

Liksisenatidi pienensi HbA1c-arvoa 12–24 viikon monoterapiana tai muun hyperglykemian lääkehoidon lisänä lähtötilanteesta –0,74 – –0,92 %. Kun otetaan lumeen vaikutus huomioon, muutos oli –0,36 – –0,88 %. Liksisenatidia saaneiden potilaiden paino laski tutkimuksissa keskimäärin 1 kg enemmän kuin lumetta saaneiden paino.

Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa 24 viikon hoidon jälkeen liksisenatidia saaneiden potilaiden HbA1c-arvo pieneni –0,79 % ja eksenatidia saaneiden potilaiden –0,96 %. Liksisenatidia käyttäneet laihtuivat noin 3 kg ja eksenatidia käyttäneet noin 4 kg.

Haittavaikutukset

Lyxumian haittavaikutusprofiiliin arvioitiin on otettu mukaan yli 2 600 potilasta, jotka ovat 3-vaiheen tutkimuksissa saaneet liksisenatidia joko yksin tai yhdistettynä muuhun diabeteslääkitykseen. Hyvin yleisiä haittoja (yli 1 %:lla liksisenatidia saaneista) olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli sekä päänsärky.

Hyvin yleistä oli myös hypoglykemia, kun Lyxumiaa käytettiin yhdessä sulfonyyliurean ja/tai perusinsuliinin kanssa. Tällöin hypoglykemiaa esiintyi 22,0–47,2 %:lla liksisenatidia saaneista ja 15,2–38,9 %:lla lumetta saaneista. Ilman muita hoitoja oireista hypoglykemiaa ilmeni 1,7 %:lla liksisenatidia ja 1,6 %:lla lumetta saaneista. Metformiinin lisänä käytettynä vastaavat osuudet olivat 7,0 % ja 4,8 %.

Pohdinta

Lyxumia on kolmas tyypin 2 diabeteksen hoitoon tarkoitettu GLP-1-reseptoriagonisti. Inkretiinimeetit parantavat elimistön glukoosiriippuvaista insuliinieritystä, joten ne sopivat aterianjälkeisen hyperglykemian hoitoon. Inkretiinimeettien etuna on painonlasku. Minkään inkretiinimeetin pitkäaikaisesta käytöstä ei ole vielä ennättänyt kertyä kokemusta.

Metformiini on edelleen T2DM:n ensisijainen lääke. Inkretiinimeetit soveltuvat yhdistettäväksi metformiiniin.

Yleisin liksisenatidin kuten muidenkin inkretiinimeettien haittavaikutus on pahoinvointi. Hyvin harvoin GLP-1-reseptoriagonistien käytön aikana on kehittyneet akuutti haimatulehdus. Potilaalle on kerrottava akuutin haimatulehduksen oireista (pitkittyvät, vaikeat vatsakivut), jotta hän osaa tarvittaessa hakeutua hoitoon. GLP-1-pohjaisiin lääkkeisiin on myös epäilty liittyvän haimasyövän vaara, jota Euroopan lääkeviraston EMAN lääkevalmistekomitea (CHMP) on selvittänyt.

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

Artikkeli on julkaistu *Sic!*-verkkolehdessä 19.6.2013.

Takaisin

KIRJALLISUUTTA

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Diabetes. Käypä hoito -suositus 30.11.2011. www.kaypahoito.fi.

Eriksson J, Laine M. Tyypin 2 diabeteksen uusien lääkkeiden hyödyt. *Suom Lääkäril* 2012; 67: 969–71.

Eriksson J, Laine M. Diabeteslääkkeet ja painonnousu. *Duodecim* 2013; 129: 73–8.

HYVÄ TIETÄÄ

Lyxumia-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 1.2.2013. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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