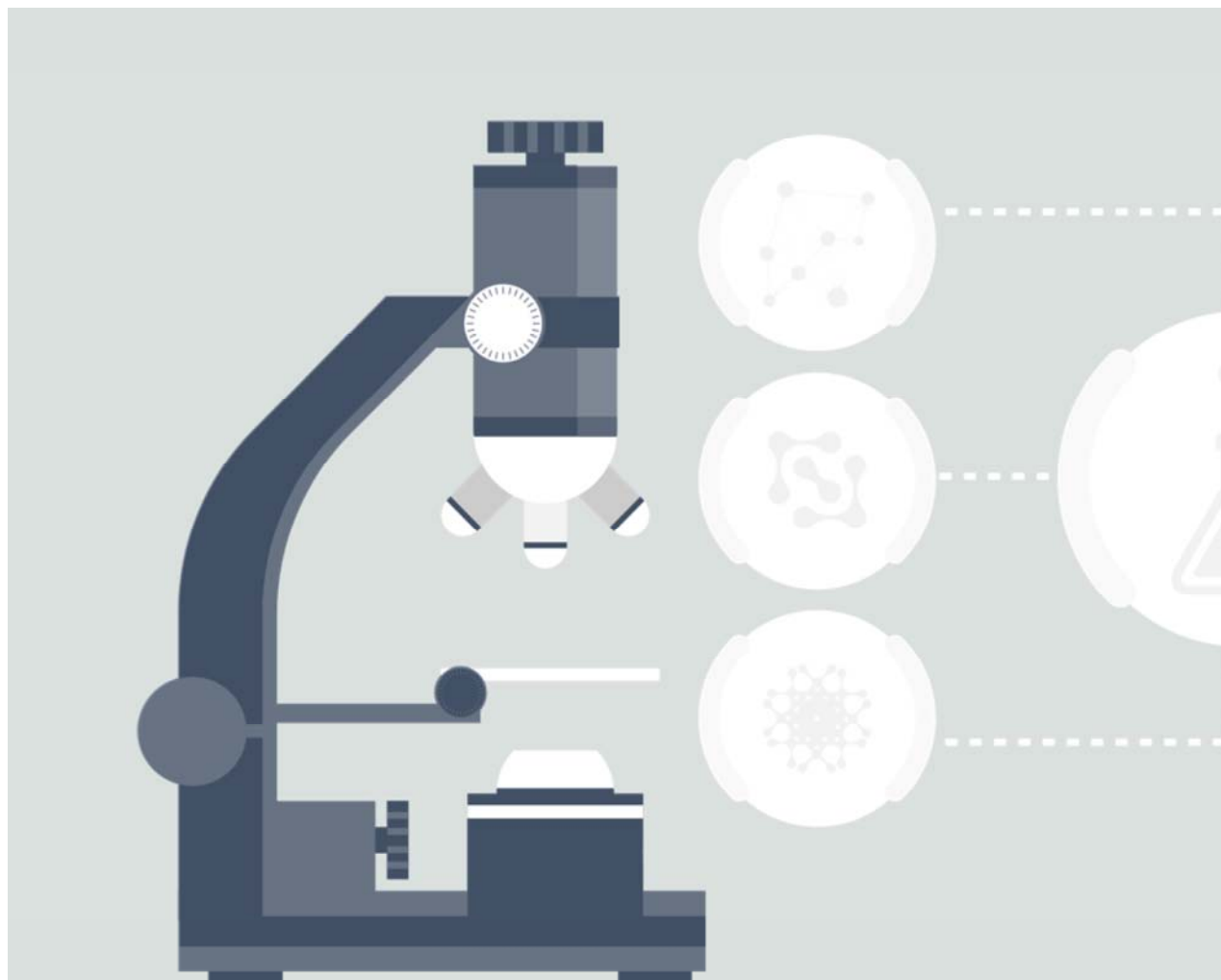


JULKAISTU NUMEROSSA 4/2018
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Glibenklamidi

Eeva Sofia Leinonen / Kirjoitettu 13.2.2019 / Julkaistu 13.3.2019



Amglidia oraalisuspensio 0,6 mg/ml oraalisuspensio ja 6 mg/ml (AMMTeK)

Amglidia on glibenklamidia sisältävä oraalisuspensio, joka on tarkoitettu vastasyntyneiden, imeväisten ja lasten neonataalidiabeteksen hoitoon. Sulfonyyliureoiden on osoitettu olevan tehokkaita potilailla, joilla on beetasolun kalium-ATP-kanavaproteiini geenien mutaatioista johtuva diabetes tai kromosomialueen 6q24 poikkeavuudesta johtuva ohimenevä neonataalidiabetes.

Näiden geenimutaatioiden tunnistaminen on tärkeää, koska insuliinihoito voidaan näissä

tapauksissa yleensä korvata suun kautta otettavalla sulfonyyliurealääkityksellä.

Neonataali-diabetes – harvinaissairaus

Alle puolivuotiaalle puhkeavaa diabetesta kutsutaan neonataali-diabetekseksi. Noin joka toisella neonataali-diabetes on ohimenevä, ja tällöin tauti todetaan yleensä ensimmäisen elinviikon aikana.

Kuitenkin joka toisella näistä vauvoista diabetes jää pysyväksi ja vaatii elinikäistä hoitoa.

Vastasyntyneillä diabeteksen taustalla on todennäköisemmin yhden geenin aiheuttama niin sanottu monogeeninen diabetes kuin autoimmuuniprosessin seurauksena kehittyvä tyypin 1 diabetes.

Kaikkiaan monogeeninen neonataali-diabetes muodostaa 1-4 % kaikista lapsilla diagnosoiduista diabetestapauksista. Eri väestöissä vastasyntyneen monogeenisen diabeteksen ilmaantuvuus vaihtelee, mutta on keskimäärin vähemmän kuin 2/100 000/vuosi. Jos diabetes havaitaan vasta yli puolivuotiaana, kyseessä on jo todennäköisemmin tyypin 1 diabetes.

Neonataali-diabetes johtuu joko insuliinia tuottavien haiman beetasolujen toimintahäiriöstä, haiman kehityshäiriöstä tai beetasolujen lisääntyneestä tuhoutumisesta. Heti diagnoosivaiheessa ei yleensä pystytä varmistamaan diabeteksen taustasyitä, joten hyperglykemia hoidetaan aluksi insuliinilla kaikilta potilailta. Diabeteksen syyn tunnistaminen on jatkossa kuitenkin tärkeää hoitolinjan valinnan ja ennusteen arvioinnin kannalta, joten taustalla olevien mahdollisten geenipoikkeavuuksien selvittäminen on tarpeen. Nykyään on tunnistettu jo kymmeniä eri geenipoikkeavuuksia, jotka liittyvät neonataali-diabetekseen. Osa geenimuutoksista on satunnaisia, osa sukupolvesta toiseen periytyviä, joten geenivirheen tunnistaminen auttaa myös arvioimaan seuraavan sukupolven vaaraa sairastua.

Tavallisimmat geenipoikkeavuudet neonataali-diabeteksessä liittyvät haiman beetasolun pinnan kalium(K)-ATP-kanavaproteiinigeeneihin. Näillä potilailla beetasolut pystyvät valmistamaan insuliinia, mutta insuliinin vapautuminen soluista verenkiertoon estyy solukalvon K-ATP-kanavan toimintahäiriön vuoksi. Pysyvistä tapauksista noin puolet johtuu erilaisista K-ATP-kanavaproteiinigeenejä aktivoivista mutaatioista. Osalla potilaista geenipoikkeavuuteen liittyy myös eriasteisia neurologisia ongelmia kuten kehitysviivettä, lihasheikkoutta, poikkeavia kasvonpiirteitä ja epilepsia (ns. DEND-oireyhtymä: developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes).

Glibenklamidin uusi tuleminen harvinaissairauden hoitoon

Glibenklamidi on pitkävaikutteinen sulfonyyliurea, joka tuotiin alun perin markkinoille jo 1960-luvun lopussa tyypin 2 diabetespotilaiden hoitoon. Aikoinaan suosittu lääke on syrjäytynyt tyypin 2 diabeteksen hoidosta ensin uudempien sulfonyyliureoiden ja sittemmin muiden

diabeteslääkeryhmien tultua käyttöön, koska uudet lääkkeet aiheuttavat vähemmän painonnousua ja/tai hypoglykemiaa taikka vähentävät sydän- ja verisuonitautitapahtumia. Glibenklamiditabletit ovatkin poistuneet markkinoilta Suomesta, ja niitä on saatavilla meillä vain erityislupavalmistena.

Sulfonyyliureat sitoutuvat K-ATP-kanavan sulfonyyliureareseptoriin, minkä seurauksena kanavat sulkeutuvat ja insuliinin erityys haiman beetasoluista lisääntyy. K-ATP-kanavageenin mutaatioiden yhteydessä vaste sulfonyyliurealääkitykseen on yleensä säilynyt, vaikka kanavien herkkyys solunsisäiselle ATP-pitoisuuden kasvulle on vähentynyt. Näin ollen valtaosalle potilaista insuliinihoito on voitu vaihtaa suun kautta otettavaan sulfonyyliureaan. Tarvittava annos neonataalidiabetesta sairastavilla lapsilla on tyypillisesti painokiloa kohden suurempi kuin tyypin 2 diabetespotilailla. Suun kautta otettu glibenklamidi imeytyy nopeasti ja alkaa vaikuttaa 2,5 tunnin kuluessa, ja vaikutuksen kesto on jopa 15 tuntia, vaikka eliminaation puoliintumisaika on 5–10 tuntia.

Hoidon teho ja turvallisuus

Sopivan valmistemuodon puuttuessa neonataalidiabetespotilaita alettiin geenimutaatioiden selvittyä hoitaa jauhetuilla glibenklamiditableteilla. Amglician on toivottu parantavan mittaustarkkuutta ja potilaiden saamaa annosta. Koska kysymys on harvinaissairaudesta, myyntilupaa varten käytössä olleet tulokset ovat pienestä määrästä potilaita.

Faasin II avoimessa ja satunnaistamattomassa tutkimuksessa tutkittiin murskatusta tablettista suspensioon siirtymisen hyväksyttävyyttä, tehoa ja sietoa 10 lapsella (7 poikaa, 3 tyttöä), joilla oli KCNJ11-mutaatio. Potilaiden iän mediaani oli 2,7 vuotta ja sulfonyyliurealääkityksen kesto 2,3 vuotta. Verensokeritasapainon hallinta ei muuttunut. Kirjallisuuden mukaan on annettu ilman haittavaikutuksia annosta jopa 2,8 mg/kg/vrk, ja siirrytty täysin pois insuliinista.

Kohorttitutkimuksesta valitun 34 potilaan lääkitys vaihdettiin insuliinista sulfonyyliureoihin yli viiden vuoden ajaksi. Tiedot tallennettiin ennen vaihtoa ja viimeisellä seurantakäynnillä retrospektiivisesti lääkityksen turvallisuudesta, diabetestasapainosta, elinmuutoksista ja annoksesta. Soveltuvista 28 potilaasta täydelliset tiedot oli saatavissa 24 potilaasta ennen vaihtoa ja 17 potilaasta vaihtamisen jälkeen. Mediaaniaika sulfonyyliurean aloitukseen oli 9,3 vuotta, seuranta-ajan mediaani 6,6 vuotta ja mediaani-ikä siirryttäessä insuliinista sulfonyyliureaan 4,9 vuotta (0,23–36,5 v). Ennen siirtymistä mediaani-HbA1c oli 7,4 % ja viimeisellä käynnillä 6,1 % (5,1–8,1 %). Glibenklamidin mediaaniannos oli 0,16 mg/kg/d (0,025–0,66) viimeisellä käynnillä. Insuliinihoito palautettiin myöhemmin pysyvästi yhdelle ja väliaikaisesti toiselle potilaalle.

KCNJ11-mutaatioista aiheutuvan neonataalidiabeteksen hoidosta on meneillään laaja kansainvälinen pitkäaikaistutkimus, josta oli myyntiluvan arviointivaiheessa saatavissa alustavaa pitkän aikavälin tietoa 81 soveltuvasta potilaasta. Seurannan mediaanikesto oli 10,2 vuotta. 93 %

tutkittavista sai pelkästään sulfonyyliureahoitoa viimeisimmän seurannan aikana ja 7 % sai sekä sulfonyyliureaa että päivittäin insuliinia. Tutkimuksen alussa HbA1c:n mediaani oli 8 %, sulfonyyliureahoitoon siirtymisen jälkeen vuoden kohdalla 5,9 % ja 10 vuoden kohdalla 6,3 %. Yhtään vakavaa hypoglykemiaa ei ilmoitettu. Potilaista 12 % koki ohimeneviä haittavaikutuksia: ripulia, pahoinvointia, heikentyntä ruokahalua ja vatsakipua, jotka eivät johtaneet hoidon lopettamiseen. Yhdellä potilaalla havaittiin ohimenevästi transaminaasiarvojen nousua. Amglidian valmisteyhteenvedossa mainitaan hyvin yleisinä haittoina hypoglykemia ja neutropenia. Lapsista tutkimusaineisto on kuitenkin pieni. Aikuisilla glibenklamidihoidon aikana on ilmoitettu myös muun muassa ihottumaa, valoherkkyttä, anafylaksiaa ja harvoin vaikeita verisolumuutoksia (agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, luuydinaplasia ja pansytopenia).



Eeva Sofia Leinonen

LT, sisätautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erikoispätevyys
Yliääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Seulomalla vauvat ajoissa hoitoon

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4_2016/harvinaissairaudet/seulomalla-vauvat-ajoissa-hoitoon)

Kannattaako harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuutta arvioida?

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4_2016/harvinaissairaudet/kannattaako-harvinaislaakkeiden-kustannusvaikuttavuutta-arvioida-)

Harvinaislääke - vähäisestä huomiosta keskeiseksi tutkimuskohteeksi

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4_2016/harvinaissairaudet/harvinaislaake-vahaisesta-huomiosta-keskeiseksi-tutkimuskohteeksi)

Harvinaislääkkeiden kehitystä tuetaan Euroopassa

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4_2016/harvinaissairaudet/harvinaislaakkeiden-kehitysta-tuetaan-euroopassa)