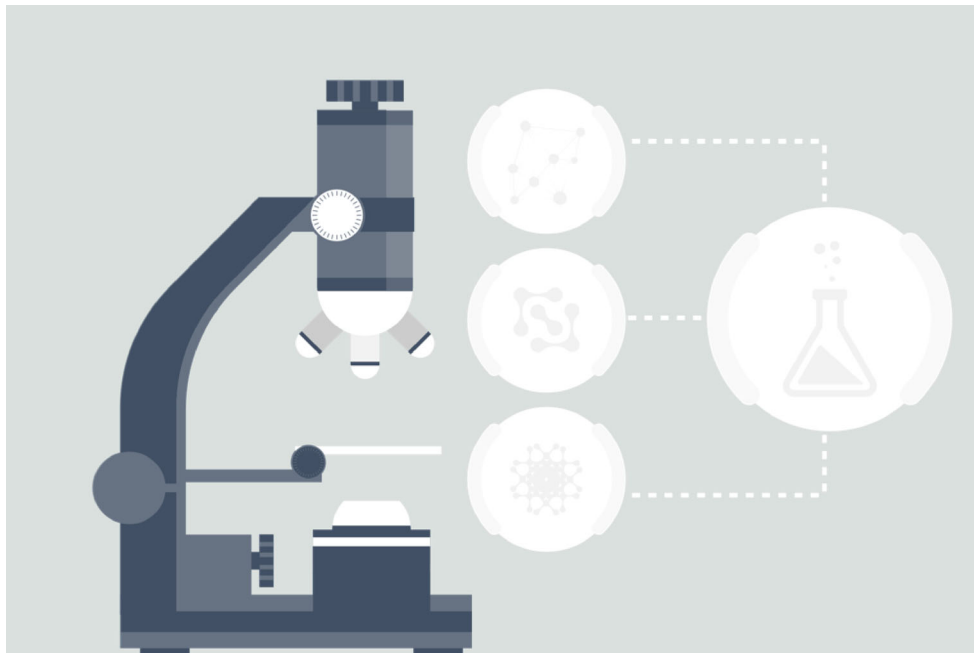


# Tigilanolitiglaatti

Tita-Maria Muhonen, Pertti Pellinen / Kirjoitettu 25.3.2020 / Julkaistu 3.4.2020



*Stelfonta on koiran syöttösolukasvaimen intratumoraalisesti injisoitava, (eläin)lääkkeissä uutta vaikuttavaa ainetta, tigilanolitiglaattia sisältävä valmiste.*

Stelfonta on uusi vaihtoehto sellaisten koiran metastasoimattomien, yksittäisten syöttösolukasvainien hoitoon, jotka täyttävät tarkoin määritellyt kriteerit sijainnin, koon, biologisen käyttäytymisen ja erilaistumisen osalta. Valmisteen käytön seurauksena koirille kehittyy hitaasti paraneva avohaava ja käyttäjäturvallisuuteen on kiinnitettävä erityistä huomioita. Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain niissä tapauksissa, joissa ensisijainen hoitovaihtoehto, eli kirurgia, ei ole mahdollinen.

Koiran syöttösolukasvaimet ovat heterogeeninen ryhmä kasvaimia, joiden biologinen käyttäytyminen vaihtelee suuresti. Syöttösolukasvaimet ovat yleisiä ihon ja ihonalaiskudoksen kasvaimia, mutta niitä voi esiintyä myös esimerkiksi pernassa, ruoansulatuskanavassa tai luuytimessä. Riippuen syöttösolukasvaimen ominaisuuksista hoito on ensisijaisesti kirurginen, tai kirurgia yhdistettynä solunsalpaajahoitoon ja/tai sädehoitoon. Mikäli kasvainta ei ole sijainnin vuoksi mahdollista poistaa kirurgisesti, voidaan käyttää pienimolekyylisiä tyrosiinikinaasi-inhibiittoreita. Viimeksi mainittujen lääkkeiden vaihtoehtona on nyt eläinlääketieteessä uutta vaikuttavaa yhdistettä tigilanolitiglaattia sisältävä, intratumoraalisesti kerta-annoksena annettava injektiovalmiste.

## Farmakologia

Tigilanolitiglaatti kuuluu diterpeniesterien ryhmään ja sitä eristetään/puhdistetaan Australian sademetsissä kasvavan Fontaneaia picrosperma -puun siemenestä. Vaikutusmekanismi on osin tuntematon. Proteiinikinaasi C-entsyymin (PKC) stimulaation seurauksena tuumorisolujen verenkierto häiriintyy, mistä seuraa solukuolema. PKC-aktivaatio havaittiin in vitro -mallinuksilla, mutta kliinisesti vaikutus on pääosin sytotoksinen. In vitro -toksisuustutkimusten perusteella tigilanolitiglaattilla näyttää olevan sytotoksisuuden lisäksi kudoksia voimakkaasti ärsyttävää, jopa syövyttävää vaikutusta.

Yhdisteen systeeminen toksisuus on voimakasta, mutta toksisuuden mekanisme ja kohde-elimä ei tarkoin tunneta. Vaikuttavalla aineella ei ole systeemisiä vaikutuksia, kun se annetaan paikallisesti. Osittain tämän vuoksi, sekä osin antotekniikasta sekä potilaasta ja kasvaimen koosta johtuvan annosvaihtelun vuoksi, myös valmisteen farmakokinetiikka vaihtelee.

## **Teho**

Valmisteen annos määräytyy kasvainmassan tilavuuden perusteella, mutta koiran paino rajoittaa maksimiannosta. Pivotaalikenttätutkimuksessa valmisteella hoidettiin koiria, joilla oli yleisoireeton, metastasoimaton syöttösolukasvain ihossa, tai ihonalainen kyynärnivelestä tai kinterestä distaalisesti sijaitseva syöttösolukasvain. 28 päivää hoidon jälkeen täydellinen hoitovaste todettiin 75 %:lla Stelfontaa saaneista koirista. Hoito uusittiin koirille, joiden hoitovaste ei ollut täydellinen. 58 päivää ensimmäisen hoidon jälkeen täydellinen hoitovaste todettiin 87 %:lla yhden tai kaksi injektiota Stelfontaa saaneista koirista. Verrokkiryhmä sai lumehoitoa.

## **Turvallisuus**

Valmiste aiheuttaa injektiopaikkaan steriilin paiseen, sekä hitaasti paranevan avohaavan, jonka kautta nekroottinen massa purkautuu. Yhdelläkään koiralla, jolla ei todettu kuvattua kaltaista haavaa, ei todettu täydellistä hoitovastetta. Kenttätutkimuksessa 94 %:lla Stelfontaa saaneista koirista todettiin avohaava. Lähes kaikki haavat olivat parantuneet päivänä 84, kun tutkimus päättyi. Hoidettavan syöttösolukasvaimen koko ei korreloinut haavan kokoon, tai sen paranemismuutoksiin nähden. Suurimmalla osalla koirista haava oli suurimmillaan seitsemän päivää hoidon jälkeen. Tällöin noin 50 %:lla koirista haava oli alle 4 cm<sup>2</sup>, mutta noin 20 %:lla jopa yli 16 cm<sup>2</sup>. Haavan keskimääräinen koko pieneni puoleen neljässä viikossa. 20 % koirista, joilla oli haava, hoidettiin antibiooteilla. Kaikki koirat saivat kortikosteroideja sekä H1- ja H2-estäjiä syöttösolukasvainten degranulaatiohaittojen ehkäisemiseksi. Merkittävä osa koirista sai opioideja valmisteen aiheuttaman kivun vuoksi.

Valmisteen toksisten ominaisuuksien vuoksi käyttäjään kohdistuu riskejä antotilanteessa. Yhdessä kenttätutkimuksessa eläinlääkäri injisoi vahingossa valmistetta peukaloonsa. Syntyneen avohaavan paraneminen kesti kolme kuukautta.

## **Pohdinta**

Suurin osa koiran syöttösolukasvaimista paranee kirurgisella hoidolla, joka on ensisijainen hoitomuoto komplisoitumattomissa tapauksissa. Valtaosa leikkaushaavoista paranee ongelmattomasti reilussa viikossa ilman antibioottihoitoa.

Stelfontan hyväksytyä käyttöaihe käsittää sellaiset syöttösolukasvaimet, joita ei voida poistaa kirurgisesti. Myyntilupaa edeltäneissä tutkimuksissa, jotka tehtiin potilaskoirilla, kirurgista poistettavuutta ei arvioitu, eikä se näin ollen määritellyt otosta. Hoidettavia kasvaimia ei tutkittu histologisesti, vaan ainoastaan sytologisesti. Merkittävällä osalla potilaita kasvainten erilaistumisastetta ei kyetty siksi kenttätutkimuksessa määrittelemään ja kasvainten levinneisyysaste selvitettiin rajoitetusti. Seuranta-aika tutkimuksessa oli erittäin lyhyt, vain 84 päivää. Käytännössä tutkimuspopulaatio oli huonosti määritelty eikä vastaa valmisteelle hyväksytyä käyttöaihetta.

Valmisteen tehoon kiinteästi liittyvän, hitaasti paranevan haavan hoito vaatii omistajalta merkittävää sitoutumista. Antibioottiresistenssin näkökulmasta on parempi vaihtoehto hoitaa puhdasta, suljettua leikkaushaavaa reilun viikon ajan kuin avohaavaa jopa kuukausien ajan. Valmisteen aiheuttaman kivun, sekä käyttäjään (eläinlääkäriin ja hoitohenkilökuntaan) kohdistuvan riskin vuoksi potilas on rauhoitettava lääkkeen antamisen ajaksi. Käyttöä ei voi näin ollen perustella kaikkien potilaiden kohdalla vähäisemmällä anestesariskillä.

Yhteenvetona kyseessä on valmiste, jonka käyttöä on harkittava tarkoin potilaan ja hoitohenkilökunnan turvallisuuden kannalta. Eläinlääkärin on syytä tuntea valmisteen ominaisuudet hyvin, jotta voi informoida omistajaa riittävällä tavalla ennen hoitosuositusta. Potilaan lähettäminen taitavammalle kirurgille voi useimmissa tapauksissa mahdollistaa kasvaimen poiston kirurgisesti.



**Tita-Maria Muhonen**

ELL  
Eläinlääkäri, Fimea



**Pertti Pellinen**

FT, rekisteröity toksikologi  
Erikoistutkija, Fimea

**LISÄÄ AIHEESTA**

[Ajankohtaista lääkealalla huhtikuussa](#)

[Ajankohtaista lääkealalla helmikuussa](#)

[Ajankohtaista lääkealalla tammikuussa](#)

[Ajankohtaista lääkealalla joulukuussa](#)

[Ajankohtaista lääkealalla syyskuussa](#)