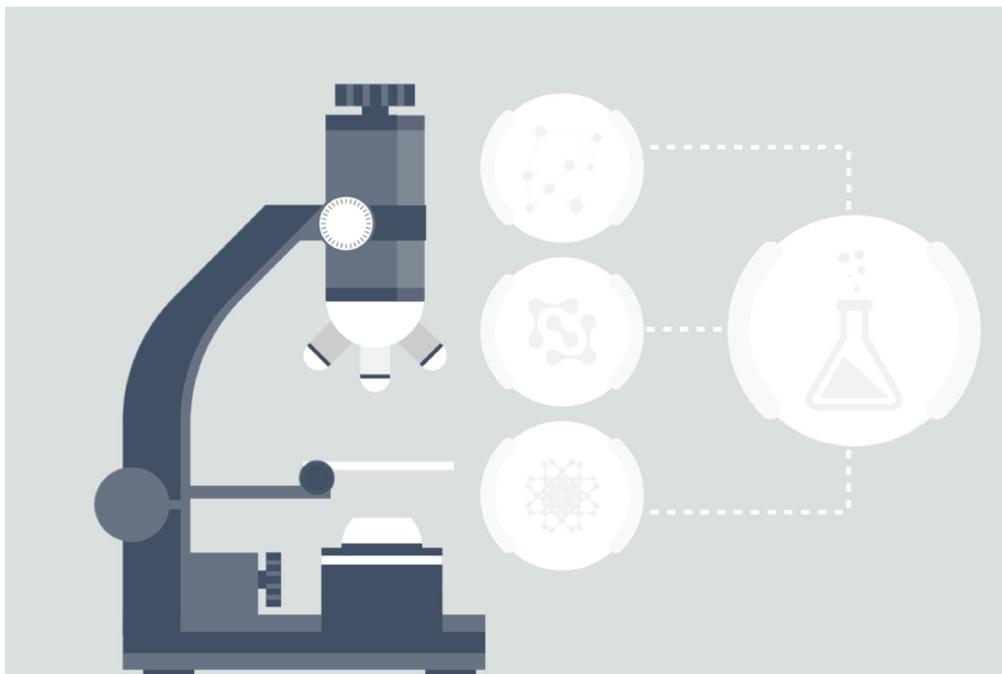


# Pirfenidoni

Veijo Saano



*Esbriet, 267 mg kapseli, InterMune Europe Ltd*

Pirfenidoni on ensimmäinen lääke idiopaattiseen keuhkofibroosiin. Lääke estää sekä sidekudoksen muodostusta että tulehdusta. Sen hoitovaikutuksia on tutkittu 1 345 henkilölle tehdyissä tutkimuksissa, joissa todettiin, että pirfenidonia saaneiden potilaiden keuhkojen toimintakyky heikkeni hitaammin kuin lumetta saaneiden.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on krooninen keuhkojen harvinaissairaus, jota aiemmin kutsuttiin myös kryptogeeniseksi fibrosoivaksi alveoliitiksi. Taudin esiintyvyys Suomessa on noin 2 potilasta 10 000 asukasta kohti. Taudin syytä ei tunneta. Tilan nimen mukaisesti keuhkojen toimiva kudus muuttuu sidekudosmaiseksi, joten keuhkojen kyky siirtää happea ja hiilidioksidia heikkenee. Hoidoksi on käytetty erilaisia immuunivastetta lamaavia lääkeaineita, kuten glukokortikoideja, mutta tulokset ovat olleet huonoja. Vain keuhkonsiirrosta on lopulta apua.

Pirfenidoni on uusi, immuunivastetta vaimentava lääkeaine, jolla on sekä antifibroottisia että tulehdusta estäviä ominaisuuksia. Lääkeaineelle myönnettiin Euroopan unionissa harvinaislääkestatus vuonna 2004.

Pirfenidonia sisältävälle Esbriet-valmisteelle on vuoden 2011 alussa hyväksytty myyntilupa, jonka perusteella valmistetta voidaan EU:n jäsenmaissa käyttää aikuisten lievän ja keskivaikean idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon. Valmistetta otetaan kolme kertaa vuorokaudessa, aluksi yksi kapseli kerrallaan, jatkossa kolme kapselia kerrallaan eli 2 403 mg/vrk.

## Farmakologia

Pirfenidonin vaikutustapaa ei tunneta yksityiskohtaisesti. Aine vähentää sidekudosemosolujen lisääntymistä, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiinien tuotantoa ja solunulkoisen matriksin muodostumista muun muassa muuttamalla kasvutekijä beetaa (TGF- $\beta$ ) ja verihiutalekasvutekijää (PDGF). Eläinkokeissa pirfenidonin toksisuus osoittautui vähäiseksi,

eikä genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta ilmennyt.

Pahoinvoinnin ja heitehuimauksen välttämiseksi Esbriet otetaan ruokailun yhteydessä, vaikka ruoka hieman pienentääkin pirfenidonin imeytymisen hyötyosuutta. Pirfenidoni metaboloituu lähes täysin. Metabolialle tärkein isoentsyymi on CYP1A2, ja myös CYP-isoentsyymit 2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 ovat mukana. Maksan vajaatoiminta hidastaa eliminaatiota, jonka puoliintumisaika on tervemaksaisten elimistössä 2,4 tuntia.

## **Teho**

Koska idiopaattinen keuhkofibroosi on harvinainen sairaus, on sen hoidosta vaikeaa tehdä laajoja klinisiä tutkimuksia. Pirfenidonin hoitovaikutuksia on tutkittu 1 345 henkilölle tehdyissä tutkimuksissa. Annosta 2 403 mg/vrk tai sitä suurempaa annosta on saanut 770 potilasta.

Tieto pirfenidonin hoitotehosta ja turvallisuudesta idiopaattista keuhkofibroosia potevien hoidossa perustuu kolmeen kaksoissokkoutettuun lumelääkevertailuun, joissa potilaat saivat lääkitystä 72 viikon ajan. Tutkimuksissa todettiin, että pirfenidonin ansiosta potilaiden keuhkojen toimintakyky, mitattuna nopean vitaalikapasiteetin (FVC) perusteella, heikkenee hitaammin kuin lumelääkityksen aikana. Hoitovaste tuli esiin noin kolme kuukautta kestäneen lääkityksen jälkeen.

## **Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa tavallisimmin ilmenneitä haittoja olivat pahoinvointi, ihottuma, väsymys, ripuli, närästys, auringonvalolle herkistymisestä johtuvat ihoreaktiot ja ruokahaluttomuus. Haittavaikutukset johtivat vain harvoin lääkityksen keskeyttämiseen. Vakavia haittavaikutuksia ei tutkimuksissa ilmennyt, mutta on huomattava, että tutkittujen potilaiden määrä on melko pieni.

Valolle herkistyminen ilmeni yleensä samaa tahtia hoitovasteen kanssa. Potilaille on kerrottava valoherkkyysoireiden riskistä ja neuvottava heitä välttämään suoraa altistusta auringon ja aurinkolamppujen valolle. Samoin on syytä välttää muita lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan valoherkkyyttä.

Verenkuvassa ja veren sekä virtsan kemiallisissa mittauksissa ei ilmennyt pirfenidonista johtuvia muutoksia, mutta maksan entsyymiarvojen nousua esiintyi. Siksi maksan toimintaa on seurattava pirfenidonilääkityksen aikana. Esbrietä ei saa antaa potilaille, joilla on vaikeita maksa- tai munuaisongelmia. Lääkettä ei pidä käyttää yhtä aikaa fluvoksamiinin kanssa, koska muuten pirfenidonin pitoisuus elimistössä suurensi voimakkaasti metabolian estymisen takia.

## **Pohdinta**

Pirfenidonin voidaan päätellä hidastavan idiopaattisen keuhkofibroosin aiheuttamaa hengitystoiminnan heikkenemistä. Vaikutus ei ole kovin suuri, ja lääkitys ei paranna tai edes pysäytä taudin etenemistä. Pirfenidonin käyttöä on siksi jatkettava vain, jos lääkityksestä vaikuttaa olevan enemmän hyötyä kuin haittavaikutuksia. Hyöty on arvioitava oireiden (hengästyminen raskuudessa, fyysinen suorituskyky), keuhkojen toiminnan, thorax-röntgenlöydöksen ja veren happisaturaation perusteella.

Koska idiopaattinen keuhkofibroosi on yleensä aikuisten sairaus (kahdelle kolmasosalle potilaista sairaus ilmenee yli 60 vuoden iässä), Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Esbrietin käytöstä kyseistä sairautta potevien lapsipotilaiden hoidossa.

#### **HYVÄ TIETÄÄ**

Esbriet-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä "Search for medicines" -toimintoa.

Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history" ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä "Product information".

#### **KIRJALLISUUTTA**

Kinnula V ja Tukiainen P. Uusia tuulia keuhkofibroosien luokittelussa, diagnostiikassa ja hoitovaihtoehdoissa. Duodecim 2004; 120(10): 1228–35.

Meltzer EB ja Noble PW Idiopathic pulmonary fibrosis. Orphanet JRare Dis 2008; 3: 8.