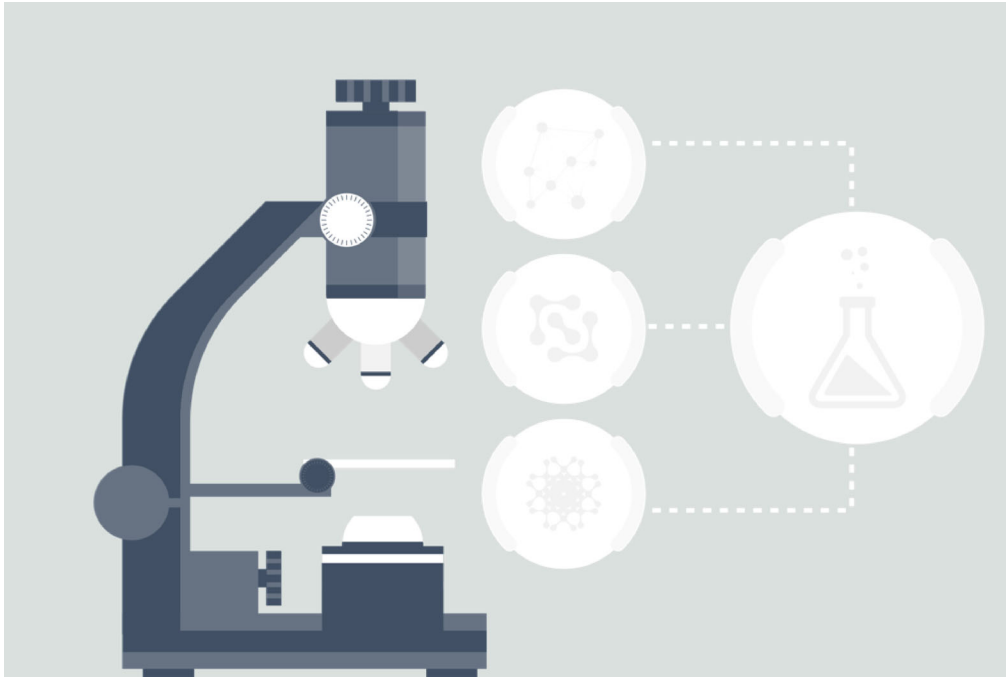


Romiplostiimi

Karri Penttilä



Nplate 250 ja 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten, Amgen

Markkinoille on tullut kroonisen immunologisen trombosytopeenisen purppuran (ITP) uusiksi hoitovaihtoehtoiksi kaksi uutta lääkettä, romiplostiimi ja eltrombopagi. Kummankin lääkkeen vaikutusmekanismi välittyy trombopoietiniinireseptorin aktivaation kautta. Romiplostiimi annostellaan ihon alle kerran viikossa.

Sekä romiplostiimin että eltrombopagin käyttöaihe on kroonisen immunologisen (idiopaattisen) trombosytopeenisen purppuran (ITP) hoito aikuispotilaille, joiden perna on poistettu, kun muut lääkeshoidot eivät tehoa. Lääkkeitä voidaan myös harkita toisen linjan hoitona aikuispotilaille, jos pernan poisto on vasta-aiheinen.

Sic!-lehden ensimmäisessä numerossa esitelty eltrombopagi sai myyntiluvan maaliskuussa 2010 (Penttilä 2011).

Romiplostiimi on ollut kliinisessä käytössä Suomessa noin vuoden eltrombopagia pitempään (myyntilupa helmikuussa 2009).

Vuoden 2010 lopussa julkaistiin artikkeli romiplostiinista ensilinjan hoidossa ITP-potilailla (Kuter 2010).

ITP on harvinainen hankinnainen sairaus, jossa verihiutaleiden lukumäärä on pysyvästi alentunut (< 100 E9/l) yli 12 kuukauden ajan. ITP:ssä verihiutaleiden vähyys johtuu lisääntyneestä perifeerisestä kulutuksesta ja usein myös tuotannon vähenemisestä luuytimessä.

ITP:n hoidossa estetään verihiutaleiden hajoamista lääkkein esimerkiksi kortikosteroideilla, immunoglobuliinilla tai immunosuppressanteilla tai poistamalla perna, jolloin noin 70 % potilaista paranee pysyvästi. Kaikki potilaat eivät ole leikkaushoidon piirissä tai eivät halua leikkausta. Osalla potilaista lääkehoito on tehoton tai aiheuttaa hankalia haittavaikutuksia. Ensilinjan hoitona käytetään yleensä kortikosteroideja, mutta niillä ei yleensä saavuteta pitkäkestoista hoitovastetta.

Romiplostiimi annetaan injektiona ihon alle kerran viikossa. Aloitusannos on 1 µg/kg kerran viikossa, maksimiannos on 10 µg/kg kerran viikossa. Hoidon tavoite on verihiiutalearvon pitäminen verenvuotoriskiä lisäävän tason yläpuolella (> 50 E9/l). Yleensä verihiiutalearvo nousee 1–2 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Veren kuvan seuranta viikoittain on aluksi tarpeen annosmuutosten nopeaksi toteuttamiseksi.

Farmakologia

Romiplostiimin sitoutuminen ihmisen trombopoietiniinireseptoriin käynnistää signaalinvälitysreaktioita, jotka saavat aikaan megakaryosyyttien (verihiiutaleita muodostavien luuytimen jättisolujen) lisääntymisen ja erilaistumisen luuytimen progenitori- eli esisolusta.

Romiplostiimin eliminoituminen on osittain riippuvainen verihiiutaleiden trombopoietiniinireseptorista. Tämän seurauksena tietyn annoksen aikaansaama pitoisuus seerumissa on pieni, jos potilaan verihiiutalemäärä on suuri, ja päinvastoin. Romiplostiimilla ei ole havaittu merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Teho

Romiplostiimin tehoa tutkittiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa aikaisemmin muuta hoitoa saaneilla kroonista ITP:tä sairastavilla aikuispotilailla. Tutkimustuloksia romiplostiimin käytöstä lapsipotilailla ei toistaiseksi ole.

Ensimmäisessä tutkimuksessa oli mukana 63 potilasta, joiden perna oli poistettu, mutta joiden tautia ei saatu hallintaan. Toisessa tutkimuksessa oli mukana 62 potilasta, joiden perna ei ollut poistettu ja joita oli aiemmin hoidettu ITP:n vuoksi. Molemmissa tutkimuksissa verihiiutaleiden lähtöarvo oli < 30 E9/l. Tehon pääasiallisena mittana oli niiden potilaiden määrä, jotka saivat pysyvän hoitovasteen. Pysyvän hoitovasteen määritelmänä oli, että potilaan verihiiutalemäärät olivat > 50 E9/l vähintään kuutena viikkona 24-viikkoisen hoitajakson kahdeksasta viimeisestä viikosta ilman tarvetta käyttää muita ITP-lääkkeitä.

Hoitovaste oli pysyvä 38 %:lla niistä romiplostiimia saaneista potilaista, joiden perna oli poistettu (16 potilasta 42:sta, p = 0,0013). Lumetta saaneista 21:stä potilaasta kukaan ei saanut pysyvää hoitovastetta. Niistä romiplostiimia saaneista potilaista, joille ei ollut tehty pernanpoistoa, 61 % sai pysyvän hoitovasteen (25 potilasta 41:stä, p = 0,0013). Lumehoidetuista potilaista vain yksi sai pysyvän hoitovasteen.

Tuoreessa tutkimuksessa 234 aikuista ITPpotilasta, joille ei ollut tehty pernan poistoa ja joiden verihiiutalemäärä oli < 50 E9/l, satunnaistettiin saamaan vuoden ajan romiplostiimia tai ITP:n standardihoitoa, kuten kortikosteroidia, laskimonsisäistä immunoglobuliinia tai rituksimabia (Kuter 2010). Romiplostiimia saaneilla oli 2,3kertainen todennäköisyys saavuttaa toivottu hoitovaste ja hoidon epäonnistumisen riski sekä pernanpoiston tarve olivat merkitsevästi pienemmät. Vuotokomplikaatioita ja tarvetta muihin hoitoihin oli myös vähemmän. Elämänlaatu oli parempi kuin standardihoidon ryhmässä, eikä merkittäviä haittavaikutuksia ilmennyt.

Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on koottu neljästä kliinisessä vertailututkimuksessa ja viidestä ei-vertailevassa kliinisestä tutkimuksesta (n = 271). Pääosin haitat olivat lieviä ja ohimeneviä, ja yhtä yleisiä hoito- ja lumeryhmissä. Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi enemmän romiplostiimia saaneilla:

Yhdelle potilaalle kehittyi vasta-aineita, jotka pystyivät neutraloimaan romiplostiimin vaikutuksen, mutta nämä vasta-aineet eivät ristireagoineet endogeenisen trombopoietiniin kanssa.

Neljän potilaan romiplostiimihoido keskeytettiin luuytimen retikuliinikertymän vuoksi. Lisäksi kuudella potilaalla todettiin retikuliinia luuydinbiopsiassa.

Pohdinta

Uusien lääkkeiden etuna aikaisempiin valmisteisiin verrattuna on erilainen vaikutusmekanismi. Molemmat lääkkeet ovat osoittaneet tehonsa vaikean ITP:n hoidossa. Nyt romiplostimin teho on osoitettu myös ensilinjan hoidossa, mutta toisin kuin pernan poisto, hoito ei ole parantava. Molemmilla lääkkeillä mahdollinen pitkäaikaishoidon komplikaatio on luuytimen fibrotisoituminen.

Lääkehoidon vaihtoehtoja vaikeahoitoisessa ITP:ssä ovat:

Kerran viikossa ihon alle annettava lääkitys (romiplostim), jonka yksilöllinen annostus on tarkkuutta vaativaa. Haittavaikutukset ovat vähäisiä, mutta vasta-ainemuodostuksen merkitystä pitkäaikaishoidossa ei vielä tunneta. Tablettilääkitys (eltrombopagi) joka on helppo toteuttaa. Ongelmana ovat rajoitukset ruokailun suhteen ja maksa-arvojen seurannan tarve.

Koska trombosytopenia uusiutuu nopeasti hoidon päättymisen jälkeen, hoito on pysyvä. Molemmat uudet lääkkeet ovat kalliita ja tiedot pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta puuttuvat. Standardihoitojen epäonnistuessa molemmat lääkkeet ovat tervetulleita lisiä hankalahoitaiseen ITP:hen.

Artikkeli julkaistu verkkolehdestä 15.2.2011.

Muulla verkossa:

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

Karri Penttilä

Karri Penttilä
LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

KIRJALLISUUTTA

George J. Management of Immune Thrombocytopenia – Something Old, Something New. N Engl J Med 2010; 363: 1959–61.

[Kuter DJ, ym. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 395–403. >](#)

Kuter DJ, ym. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med 2010; 363:1889–99.

[Penttilä K. Eltrombopagi. Sic! 2011; 1: 30–1 >](#)

Provan D, ym. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115: 168–86.