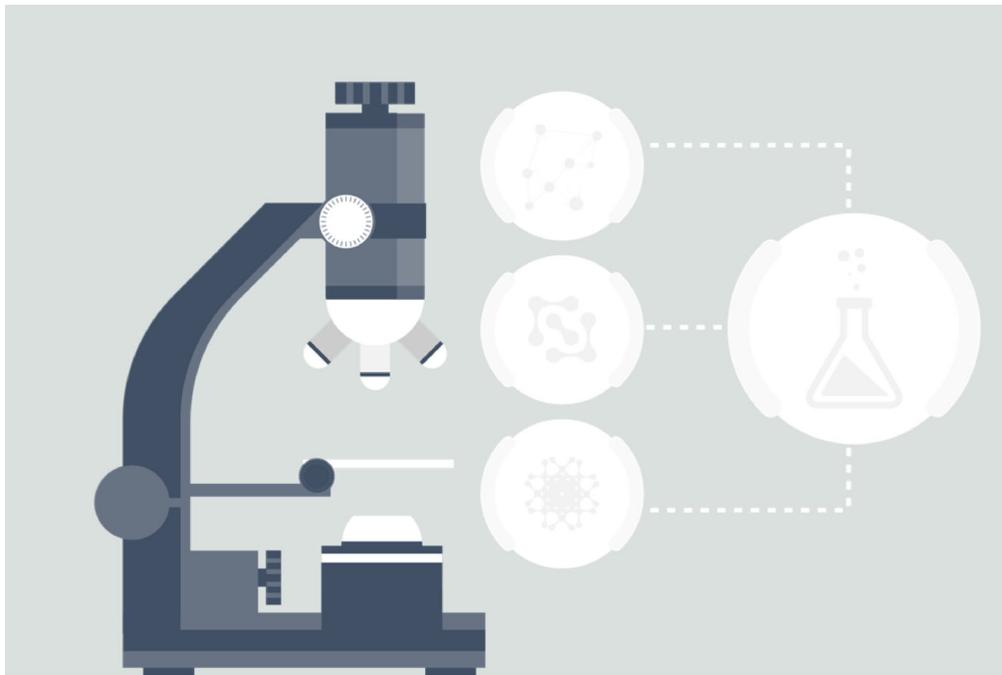


Uutta lääkkeitä: Hydrokortisoni

Mika Kastarinen



Plenadren 5 mg ja 20 mg depottabletti, DuoCort Pharma AB

Plenadren on pitkävaikutteinen hydrokortisonitabletti aikuispotilaiden lisämunuaisten vajaatoiminnan hoitoon. Tutkimuksissa Plenadrenia kerran päivässä saaneiden potilaiden seerumin kortisolipitoisuudet olivat keskimäärin 20 % pienemmät kuin tavanomaista hydrokortisonia saaneiden potilaiden. Erolla ei kuitenkaan ollut vaikutusta potilaiden vointiin.

Lisämunuaisten vajaatoiminta on harvinainen sairaus. Suomessa 1 274 potilaalla oli vuonna 2010 erityiskorvausoikeus tämän sairauden lääkehoitoon. Sairaus johtuu yleensä primaarista lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoiminnasta, kuten Addisonin taudista, mutta joskus syynä voi olla myös aivolisäkkeen tai hypotalamuksen sairaus.

Tilaan liittyy yleensä samanaikainen kortisolin ja mineralokortikoidien (aldosteroni) puutos. Sairauden oireet voivat kehittyä hitaasti tai tulla esiin esimerkiksi akuuttiin sairastumiseen liittyen, jolloin hypokortisolismiin liittyvät oireet ovat erityisen voimakkaita.

Tavallisimmat oireet ovat väsymys, voimattomuus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja muut ruoansulatuskanavan oireet, tahaton laihtuminen, matala verenpaine, päänsärky sekä aivolisäkkeen ACTH-hormonin lisääntyneeseen eritykseen liittyvä ihon ja limakalvojen pigmentoituminen.

Sairauden hoito perustuu pitkäaikaiseen suun kautta annettavaan hydrokortisoni- ja mineralokortikoidikorvaushoitoon. Tavallinen hydrokortisoniannos on 10–20 mg vuorokaudessa kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna. Akuuttien sairauksien yhteydessä hydrokortisoniannosta nostetaan yksilöllisten ohjeiden mukaisesti ja tarvittaessa hydrokortisoni annetaan laskimoon.

Plenadren on pitkävaikutteinen suun kautta otettava hydrokortisonivalmiste, jolle on myönnetty harvinaislääkestatus Euroopan Unionin alueella vuonna 2006. Lääke on tarkoitettu aikuispotilaiden lisämunuaisten vajaatoiminnan hoitoon. Plenadrenin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Hydrokortisoni on lisämunuaiskuoren tuottaman kortisolin synteettinen muoto. On ehdotettu, että 2–3 kertaa vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun liittyisi mahdollisesti epäfysiologinen plasman kortisolitasojen vaihtelu, eli korkeat pitoisuudet illalla ja yöllä. Tämä puolestaan johtaisi suurentuneeseen metabolisen oireyhtymän ja muiden sydän- ja verisuonisairauksien vaaraan ja selittäisi ainakin osittain korvaushoitoa käyttäneiden potilaiden ylikuolleisuutta taustaväestöön verrattuna. Kerran vuorokaudessa annostelun on ajateltu lisäävän myös potilaiden hoitoon sitoutumista.

Farmakologia

Plenadren-depottabletit otetaan kerran vuorokaudessa kokonaisena aamuisin vesilasillisen kanssa vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua ja mieluiten pystyasennossa. Samanaikainen rasvainen ateria hidastaa merkittävästi hydrokortisonin huippupitoisuuden saavuttamista plasmassa, mutta lisää valmisteiden AUC-arvoa noin 30 %. Hydrokortisoni vapautuu depottabletin ulkokerroksesta nopeasti (noin 10 minuutissa) ja sisäkerroksesta kokonaisuudessaan noin 6–8 tunnin aikana.

Hydrokortisoni imeytyy tehokkaasti ruoansulatuskanavasta, sitoutuu plasman proteiineihin ja poistuu kokonaan HSD11B1-, HSD11B2- ja CYP3A4-entsyymien katalysoiman metabolian kautta maksassa ja perifeerisessä kudoksessa. Siksi valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia esimerkiksi voimakkaiden CYP3A4-induktorien tai -estäjien kanssa.

Lääkkeen annostelussa on oltava varovainen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sekä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien kohdalla. Tavanomaisten hydrokortisonitablettien tapaan lääkettä voidaan käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

Kerran vuorokaudessa otetun Plenadren-tabletin aikaansaama seerumin kortisolipitoisuus on suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun hydrokortisonitabletin neljän tunnin ajan aamuannoksen ottamisen jälkeen. Tämän jälkeen kortisolipitoisuus on merkittävästi pienempi.

Teho

Plenadrenin tehoa ja turvallisuutta selvitettiin 12 viikkoa kestäneessä avoimessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa 64 primaarista lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa potevaa satunnaistettiin saamaan joko kerran vuorokaudessa annettavaa Plenadrenia tai tavanomaisia kolmesti vuorokaudessa annettavia tabletteja. Tutkimuksen päätarkoituksena oli selvittää hoitojen vastaavuutta vuorokauden aikaisen hyötyosuuden suhteen (AUC(0-24h)). Tutkimusta seurasi 6 kuukauden avoin seurantajakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat Plenadrenia.

AUC(0-24h)-arvo oli Plenadrenia käytettäessä keskimäärin 20 % pienempi kuin tavanomaisia hydrokortisonitabletteja käytettäessä. Tästä saattaa johtua se, että joidenkin potilaiden hypokortisolismien oireet pahenivat ensimmäisen 4 viikon aikana Plenadrenin käyttöön siirtymisen jälkeen. Tämän jälkeen hoidoilla ei ollut kuitenkaan selkeää eroa, joten päivittäinen kokonaisannos voidaan pitää samana, kun siirrytään tavanomaisista hydrokortisonitableteista Plenadrenin käyttöön.

Plenadren-hoitoon sitoutuminen oli hivenen tavanomaisia hydrokortisonitabletteja parempaa. Seerumin kortisolipitoisuus oli Plenadrenia käytettäessä lähempänä kortisolin fysiologista profilia, vaikka pitoisuudet olivat aamulla korkeampia ja illalla ja iltapäivällä matalampia kuin terveillä koehenkilöillä.

Turvallisuus

Tutkimuksen aikana akuutteihin sairauksiin liittynyt lisääntynyt hydrokortisonin tarve pystyttiin hoitamaan keskimäärin yhtä hyvin joko ylimääräisillä Plenadren- tai tavanomaisilla hydrokortisonitableteilla.

Hoitojen välillä ei todettu merkittävää eroa haittavaikutusten tyypissä eikä esiintyvyydessä. Tavallisimmin ilmaantuneita haittavaikutuksia olivat väsymys, gastroenteriitti, ylempien hengitysteiden infektiot, virusinfektiot, väsymys, huimaus, kuivasilmäisyys, ruokatorvitulehdus, pahoinvointi, ylävatsakipu, hammaserosio, kutiava ihottuma, nivelturvotus, HDL-kolesterolin lasku ja painonnousu.

Pohdinta

Plenadren on mahdollinen hoitovaihtoehto kaikille niille lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joille kerran päivässä annostelu saattaa tuottaa etua. Vaikka asiasta puuttuu vielä pitkäaikaisnäyttö, niin teoriassa tällaisia potilaita ovat ne potilaat, joilla on hankalia pitkäaikaiseen hydrokortisonihoitoon liittyviä metabolisia haittavaikutuksia, kuten tyypin 2 diabetes, metabolinen oireyhtymä tai osteoporoosi. Valmiste voi olla myös hyvä vaihtoehto niille potilaille, joille lääkkeen kolmesti päivässä annostelu tuottaa vaikeuksia.

Artikkeli on julkaistu verkkolehdessä 7.2.2012.

Mika Kastarinen

LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

HYVÄ TIETÄÄ

Plenadren-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".