

TIEDOTE – VORIKONATSOLIN MAKSAHAITTATAPAHTUMAT

Arvoisa vastaanottaja

Pfizer on sopinut Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) kanssa eurooppalaisille lääkäreille suunnattavasta tiedotuskampanjasta, jonka tarkoituksena on kiinnittää huomiota kasvaneeseen maksahaittatapahtumien määrään vorikonatsolia (kauppanimi Vfend) saavilla potilaille. Tämä tiedote ohjeistaa lääkäreitä näiden potilaiden hoidossa.

Ohjeistuksen sisällön on riippumattomasti arvioinut tri William W. Hope, MD, Clinical Senior Lecturer, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, UK.

1. Miten paljon maksavaikutuksia esiintyy vorikonatsolihoidon yhteydessä?

Vorikonatsoli on uuden polven triatsoli, jota käytetään invasiivisen aspergilloosin ja eräiden muiden invasiivisten sieni-infektioiden ensilinjan hoitoon.^{1,2} Vorikonatsolin saatua myyntiluvan Euroopassa 2002 kliinistä käyttökokeista on kertynyt runsaasti.² Vorikonatsoli voi aiheuttaa erityyppisiä poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa.³ Ranskassa vuosina 2002 – 2005 suoritettu lääketurvatutkimus viittaa siihen, että enemmistö potilaista, joiden maksan toimintakokeiden arvot ovat kohonneet vorikonatsoliannostelun seurauksena, ovat oireettomia.⁴ Vakavia oireita, kuten hepatiittia, kolestaasia ja äkillistä maksan vajaatoimintaa havaittiin harvemmin. Maksareaktioita voi esiintyä potilaille, joilla on jokin vakava perussairaus, mutta myös potilaille, joilla ei ole muita tunnistettavia riskitekijöitä. Suurin osa maksan toimintakokeen poikkeavuuksista korjaantui riippumatta siitä jatkettiinkö vorikonatsolihoitoa, lopetettiinkö hoito vai muutettiin annosta.²

Kliinisissä tutkimuksissa aminotransferaasiarvoissa ilmenneiden kliinisesti merkittävien poikkeavuuksien ilmaantuvuus oli vorikonatsolihoitoa saaneilla koehenkilöillä 13,4 % (200/1 493). Maksan toimintakoe poikkeavuudet saattavat liittyä suurehkoihin plasman vorikonatsolipitoisuuksiin ja/tai vorikonatsoliannoksiin.² Retrospektiivisessä analyysissä, joka koski kymmentä faasin 2 ja 3 tutkimusta, ei havaittu tilastollisesti merkitsevää suhdetta plasman vorikonatsolipitoisuuden ja alaniiniaminotransferaasi poikkeavuuksien (ALAT) välillä; sitävastoin tilastollisesti merkitsevä yhteys todettiin plasman vorikonatsolipitoisuuden ja aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alkalisen fosfaatin (AFOS) ja bilirubiiniarvon kohoamisen välillä.⁵

2. Millä tavoin vorikonatsoli aiheuttaa maksan toimintahäiriön?

Triatsolin aiheuttaman maksan toimintahäiriön tarkkaa mekanismia ei tunneta. Havaitut maksavauriot olivat tyypiltään joko sekamuotoisia heptosellulaarisia/kolestaattisia, heptosellulaarisia tai kolestaattisia.³

3. Miten vorikonatsolia saavia potilaita pitää seurata maksatoksisuuden varalta ja miten sitä hoidetaan?

Kaikille potilaille, myös lapsille, tulisi tehdä maksan toimintakokeet ennen vorikonatsolihoitoa aloittamista. Lisäksi sellaisten potilaiden maksa-arvoja tulisi seurata säännöllisesti, joiden maksakokeissa havaitaan poikkeavuuksia vorikonatsolihoitoa aikana.² Seurantavälit riippuvat kliinisistä taustatekijöistä. Potilaan hoitoon tulisi sisällyttää maksavaurion arviointiin vaadittavat laboratoriotutkimukset (erityisesti maksa-arvot ja bilirubiini). Vorikonatsolihoitoa keskeyttämistä on vakavasti harkittava potilaille, joiden kliiniset merkit/oireet viittaavat vorikonatsolin aiheuttamaan maksavaurioon.²

On syytä kiinnittää huomiota myös mahdollisiin muihin syihin, joista maksan toimintakokeiden arvojen nousu voi johtua, kuten samanaikainen muu lääkitys ja muu sairaus tai tila, joita vorikonatsolia saavilla potilailla usein esiintyy (esim. graft-versus-host disease).² Seerumin kohonneet ALAT-, ASAT-, AFOS- tai bilirubiiniarvot saattavat viitata lääkkeen aiheuttamaan maksatoksisuuteen seuraavissa tapauksissa:⁶

- maksavaurio on todettu lääkityksen aloittamisen jälkeen⁶
- vorikonatsoliin liittyvät maksatoksiset reaktiot havaitaan usein 10 ensimmäisen hoitopäivän aikana³
- maksasairauden muut syyt on suljettu pois⁶
- maksa-arvot kohoavat uudelleen, kun potilas saa lääkettä toistamiseen⁶

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on akuutti maksan toimintahäiriö (ALAT, ASAT koholla) (mutta maksan toimintakokeiden tulosten seuranta suositellaan). Potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksakirroosi (Child-Pugh A ja B) ja jotka saavat vorikonatsolia, suositellaan normaalia aloitusannostusta, mutta puolitetua ylläpitoannosta. Vorikonatsolia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea krooninen maksakirroosi (Child-Pugh C).² Näissä tapauksissa vorikonatsolia pitäisi käyttää vain, jos mahdolliset hyödyt ylittävät lääkkeestä johtuvan maksavaurion riskin ja seuraukset.²

4. Mistä löydän lisätietoa vorikonatsolista ja potilaiden hoidosta?

Vorikonatsolin valmisteyhteenveto löytyy Euroopan lääkeviraston EMA:n internetsivuilta osoitteesta <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Jos haluat lisätietoja tai – materiaalia, ota yhteyttä Pfizeriin puh. 09-430 040.

Ystävällisin terveisin,

PFIZER
Medical



Tom Wiklund
Lääketieteellinen johtaja

Viitteet

1. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. ECIL-2 antifungal therapy guidelines, 2007, available at <http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.antifungaltherapy.pdf>, accessed 16 December 2009.
2. European summary of product characteristics, 2009, available at <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>, accessed 16 December 2009.
3. Song JC, Deresinski S. Hepatotoxicity of antifungal agents. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:170–7.

4. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007;41:755–63.
5. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentration and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006;46:235–43.
6. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731–9.