

JULKAISTU NUMEROSSA 2/2017

TEEMAT

Biologisten lääkehoitojen valikoima kroonisissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa laajenee

Taina Sipponen



© iStock/AH86

TNF-alfa-salpaajat ovat olleet jo vuosia keskeinen osa tulehduksellisen suolistosairauden hoitoa. Valmisteet eivät kuitenkaan tehoa kaikille, minkä vuoksi uusin mekanismein vaikuttavat integriiniestäjä vedolitsumabi ja interleukiinien 12 ja 23 salpaaja ustekinumabi ovat tervetulleita tulehduksellisten suolistosairauksien lääkevalikoimaan.

Kelan lääkekorvattavuustilastojen perusteella kroonisia tulehduksellisia suolistosairauksia (inflammatory bowel disease, IBD) sairastaa lähes 50 000 suomalaista. Vaikka osa IBD-potilaista saadaan remissioon tavanomaisin lääkehoidoin, kuten kortikosteroidein tai immunomoduloivien lääkkein, tarvitsee yhä useampi tehokkaampia lääkkeitä remission indusoimiseen ja sen säilyttämiseen.

Ensimmäinen biologinen lääke, TNF-alfa-salpaaja infliksimabi, otettiin käyttöön lähes 20 vuotta sitten. Sitä seurasivat myöhemmin saman lääkeluokan adalimumabi ja golimumabi. TNF-alfa-salpaajat eivät kuitenkaan tehoa kaikille, ja ylläpitohoidon teho saatetaan menettää, minkä vuoksi uusin mekanismein vaikuttaville biologisille lääkkeille on selkeä tarve. Käyttöön on saatu integriinin estäjä vedolitsumabi ja hiljattain myös interleukiinien (IL) 12 ja 23 salpaaja ustekinumabi.

TNF-alfa-salpaajat

IBD:n hoidossa on käytettävissä kolme tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) salpaajaa: suonensisäisesti annosteltava infliksimabi sekä ihonalaisesti annosteltavat adalimumabi ja golimumabi.

Infliksimabi ja adalimumabi ovat käytössä sekä keskivaikeassa tai vaikeassa Crohnin taudissa että haavaisessa koliitissa. Golimumabilla käyttöaiheena on vain haavainen koliitti. Infliksimabia voidaan käyttää myös akuutin, vaikean sairaalahoitoon johtaneen haavaisen koliitin niin sanottuna rescue-hoitona, kun suonensisäisille kortikosteroideille ei saada vastetta.

Nopeasti alkavan tehonsa vuoksi TNF-alfa-salpaajat soveltuvat sekä IBD:n induktioon että saadun vasteen ylläpitoon. TNF-alfa-salpaajalla toteutettavan ylläpitohoidon ongelmana on yleensä lääkevasta-aineiden muodostumiseen liittyvä tehon menetys, ja noin 40 % potilaista tarvitsee annoksen nostoa tai annosvälin tihentämistä. Hoitoon liitetäänkin usein joko tiopuriini tai metotreksaatti suojaamaan lääkevasta-aineiden muodostumiselta. Biosimilaari-infliksimabin käyttöönoton myötä hoito on nykyisin aiempaa merkittävästi edullisempaa ja biosimilaari-adalimumabia odotetaan käyttöön Euroopassa noin vuoden sisällä.

Integriinin estäjä vedolitsumabi

Aktivoituneiden valkosolujen pääsy kohdekudokseen vaatii valkosolujen pinnan integriinien ja endoteelin adheesiomolekyylien interaktiota. Jos tämä interaktio salvataan, tulehdusreaktio kohdekudoksessa vaimenee.

Vuonna 2014 saatiin IBD-potilaiden hoitoon suolistoselektiivinen integriinin estäjä, suonensisäisesti annosteltava humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine vedolitsumabi. Se sitoutuu spesifisesti lymfosyyttien pinnan $\alpha_4\beta_7$ -integriiniin ja estää suolistoon kotiutuvien lymfosyyttien kiinnittymisen suoliston verisuonten endoteelin adheesiomolekyyliin (MAdCAM-1).

Vedolitsumabia käytetään keskivaikean tai vaikean haavaisen koliitin sekä Crohnin taudin hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai TNF-alfa-salpaajahoitoon on ollut riittämätön, se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja. Vaste tulee melko hitaasti, ja se arvioidaan vasta noin 14 viikkoa hoidon aloituksesta. Vedolitsumabin edeltäjän α_4 -integriiniestäjän natalitsumabin käyttöön liittynyttä progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa ei ole raportoitu vedolitsumabiin liittyen.

Vedolitsumabin teho on parempi biologiselle hoidolle naiiveilla potilailla kuin aiemmin TNF-alfa-salpaajahoitoa saaneilla. Valmiste on verraten hyvin siedetty ja ylläpitohoidon teho näyttää säilyvän. Suoria, tehoa vertailevia tutkimuksia vedolitsumabin ja TNF-alfa-salpaajan välillä ei ole julkaistu. Suolistoselektiivisyytensä vuoksi vedolitsumabi voi soveltua ensilinjan biologiseksi lääkkeeksi TNF-alfa-salpaajaa paremmin iäkkäille ja aiemmin syövän sairastaneille IBD-potilaille.

Interleukiinien 12 ja 23 salpaaja ustekinumabi

Monoklonaalinen ihmisen IL-12- ja IL-23-IgG1-vasta-aine ustekinumabi salpaa IL-12:lle ja IL-23:lle yhteisen p40-alayksikön vaimentaen immuunivastetta.

Loppuvuodesta 2016 julkaistiin samanaikaisesti kahden ustekinumabi-induktio tutkimuksen ja yhden ylläpito tutkimuksen tulokset. Ne osoittivat ustekinumabin tehon yhdellä suonensisäisellä induktioannoksella ja ihonalaisin injektioin (8–12 viikon välein) toteutettavalla ylläpito hoidolla. Induktioannoksen teho (n. 6 mg/kg) jäi kuitenkin tälläkin valmisteella TNF-alfa-salpaajahoidolle reagoimattomilla tai vasteen menettäneillä potilailla biologiselle hoidolle naiiveja heikommaksi (kliininen vaste 8 viikkoa infuusiosta 37,8 % vs. 57,9 %).

Ustekinumabi on hiljattain saanut käyttöaiheen kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai TNF-alfa-salpaajiin. Sitä voidaan käyttää myös potilailla, joilla vaste kyseisiin hoitoihin on

menetetty, jotka eivät siedä niitä tai ne ovat vasta-aiheisia. Ustekinumabi vaikuttaa verraten hyvin siedetyltä. Vielä ei tiedetä, parantaako samanaikaisesti käytetty immunomoduloiva lääkitys hoitovastetta.

IBD:n hoitoon odotetaan lähivuosina useita uusia biologisia lääkkeitä jo käytössä olevien lääkkeiden rinnalle. Kasvava lääkevalikoima tekee lääkevalinnan entistä vaativammaksi ja lääkekustannusten kurissapidon haastavaksi.

Vain verkossa!

Tästä kerroimme printissä.

Taulukko 1. Nykyisin tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon käytössä olevat biologiset valmisteet. Induktio- ja ylläpito-hoidon vasteen ja remission tulokset ilmoitettuna biologista hoitoa saaneiden ryhmässä.

* tutkimusryhmässä ollut mukana aiemmalle TNF-alfan salpaajalle reagoimattomia tai vasteen menettäneitä potilaita

† ryhmässä mukana biologiselle hoidolle vasteen saaneita, mutta ei hoidolle reagoimattomia tai vasten menettäneitä.

‡ randomoitu/avoin kohortti

Lääke	Vaikutusmekanismi	Tavanomainen annostelu	Käyttöaihe	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus/ aiempi biol. hoito*	Potilas-määrä	Induktio		Ylläpito	
						vaste	remissio	vaste	remissio
infliksimabi	TNF-alfan salpaus	induktio 5 mg/kg viikoilla 0,2,6 i.v.	Crohnin tauti	ACCENT I / ei	573	58 % vko 2	43 % vko 2	33 %	
				ACCENT II / ei	306			46 % vko 54	36 % vko 54
		ylläpito 5 mg/kg 8 viikon välein i.v.	haavainen koliitti	ACT 1 / ei	364	69,4 % vko 8	38,8 % vko 8	38,8 % vkot 8+30+54	19,8 % vkot 8+30+54
				ACT 2 / ei	364	64,5 % vko 8	33,9 % vko 8	41,3 % vkot 8+30	14,9 % vkot 8+30
adalimumabi	TNF-alfan salpaus	induktio 160 mg viikolla 0, 80mg viikolla 2 s.c.	Crohnin tauti	CLASSIC I / ei	299	50 % vko 4	36 % vko 4		
				CHARM	854			41,3 % vko 56	36 % vko 56
		ylläpito 40 mg 2 viikon välein s.c.	haavainen koliitti	ULTRA 1 / ei	576	54,6 % vko 8	18,5 % vko 8		
				ULTRA 2 / kyllä	494	50,4 % vko 8	16,5 % vko 8	30,2 % vko 52	17,3 % vko 52
golimumabi	TNF-alfan salpaus	induktio 200 mg viikolla 0, 100mg viikolla 2 s.c.	haavainen koliitti	PURSUIT-SC / ei	1064	51 % vko 6	17,8 % vko 6		
				PURSUIT-M / ei	464			49,7 % vkot 30+54	27,8 % vkot 30+54
vedolitsumabi	integriinin α4β7 esto	induktio 300 mg viikoilla 0,2,6 i.v.	Crohnin tauti	GEMINI-2 / kyllä	368/747 [†]	31,4 % / 34,4 % vko 6	14,5 % / 17,7 % vko 6	43,5 % vko 52	39 % vko 52
				GEMINI-3 / kyllä	416	39,2 % / 47,8 % vko 6/vko 10	19,1 % / 28,7 % vko 6/vko 10		
		ylläpito 300 mg 8 viikon välein i.v.	haavainen koliitti	GEMINI-1 / kyllä	895	47,1 % vko 6	16,9 % vko 6	56,6 % vko 52	41,8 % vko 52
ustekinumabi	interleukiinien 12 ja 23 salpaus	induktio 6 mg/kg (260/390/520mg) i.v.	Crohnin tauti	UNITI-1 / kyllä	741	33,7 % vko 6	20,9 % vko 8		
				UNITI-2 / ei [†]	628	55,5 % vko 6	40,2 % vko 8		
		ylläpito 90 mg 8–12 viikon välein s.c							

Taulukossa kuvattujen tutkimusten viitteet:

Colombel J-F, ym. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.

Feagan BG, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2013; 369: 699–710.

Feagan BG, ym. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–60.

Hanauer S, ym. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–49.

Hanauer SB, ym. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–33.

Reinisch W, ym. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised trial. *Gut* 2011; 60: 780–87.

Rutgeerts P, ym. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.

Sandborn WJ, ym. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–65.

Sandborn WJ, ym. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95.

Sandborn WJ, ym. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109.

Sandborn WJ, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.

Sands BE, ym. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 250: 876–85.

Sands BE, ym. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed.

Gastroenterology 2014; 147: 618–27.



Taina Sipponen

Dosentti, gastroenterologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS, Vatsakeskus

LISÄÄ AIHEESTA

Vasta-aineet ovat muuttaneet kiinteiden syöpäkasvaimien hoitoa

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/biologiset-laakkeet/vasta-aineet-ovat-muuttaneet-kiinteiden-syopakasvaimien-hoitoa)

Nivelpsoriaasin biologinen lääkehoito

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/biologiset-laakkeet/nivelpsoriaasin-biologinen-laakehoito)