

Paula Kauppi

Dosentti, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri
Osastonylilääkäri, HYKS, Iho- ja allergiasairaala

Astman biologiset lääkehoidot

Astman biologisia lääkehoitoja ovat omalitsumabi, mepolitsumabi ja reslitsumabi. Omalitsumabi on tarkoitettu vaikean allergisen astman lisälääkkeeksi, mepolitsumabi ja reslitsumabi ovat anti-IL-5-lääkehoitoja vaikeaan eosinofiiliseen astmaan. Tarvitaan lisätietoa, jotta uusia lääkehoitoja voidaan kohdentaa kustannustehokkaasti.

Vaikean astman hoitoon on tullut viimeisen kahden vuoden aikana aiemmin markkinoilla olleen omalitsumabin ohelle mepolitsumabi ja reslitsumabi. Vaikka astma on hyvin yleinen sairaus, vaikeaa astmaa sairastavia ja biologisia lääkehoitoja tarvitsevia on kuitenkin vähän.

Arviot vaikean astman esiintyvyydestä vaihtelevat kansainvälisesti yleensä 5 %:n ja 15 %:n välillä. Vuonna 2010 tehdyn suomalaisen kyselytutkimuksen mukaan 4 % astmalääkkeitä ostaneista piti astmaansa vaikeana. Eurooppalaisen määritelmän mukaan astmaa pidetään vaikeana tilanteessa, jossa sairauden oireita ja pahenemisvaiheita ei saada hallintaan maksimaalisesta lääkähoidosta huolimatta ja jossa keuhkojen toiminta huononee (**taulukko 1**).

Taulukko 1. Vaikean astman määritelmä (yli 6-vuotiailla).

Astma, jonka hoitoon tarvitaan GINA-lääkehoidosuosituksen mukaisesti hoitoportaan 4–5 lääkehoito (suuriannoksinen inhalaatiosteroidi [ICS] ja pitkävaikutteinen β_2 -sympatomimeetti [LABA] tai leukotrieeniantagonisti tai teofylliini; tablettikortisonihoito yli 50 %:n ajan edeltävän vuoden aikana).

- Oireinen eli astman hallintakyselyt ACQ > 1,5 tai ACT < 20
- Toistuvia pahenemisvaiheita: vähintään 2 pahenemisvaihetta (tablettikortisonihoito yli 3 päivän ajan) edeltävän vuoden aikana
- Vakavia pahenemisvaiheita: sairaalahoitajakso, valvonta- tai tehohoitojakso tai ventilaattorihoito edeltävän vuoden aikana
- Huonontunut keuhkojen toiminta: FEV₁ < 80 %, kun lyhyt- ja pitkävaikutteinen β_2 -sympatomimeetti on tauotettu (tai FEV₁/FVC normaalirajaa huonompi).
- Hallinnassa oleva astma, joka huononee, jos suuriannoksista ICS:ää tai tablettikortisonihoitoa vähennetään.

Biologisia lääkkeitä astmassa on tutkittu useita, ja näistä pisimmälle tutkimuksissa ovat päässeet omalizumabi, mepolitsumabi, reslizumabi ja benralizumabi (taulukko 2 ja kuvio 1).

Th2-fenotyypin biologiset lääkehoitot

Astmalle on pidetty tyyppillisenä Th2-tyypin immunologista vastetta kuten IL-4, IL-5 ja IL-13-sytokiineja, IgE-vastetta ja eosinofiliaa (kuvio 1).

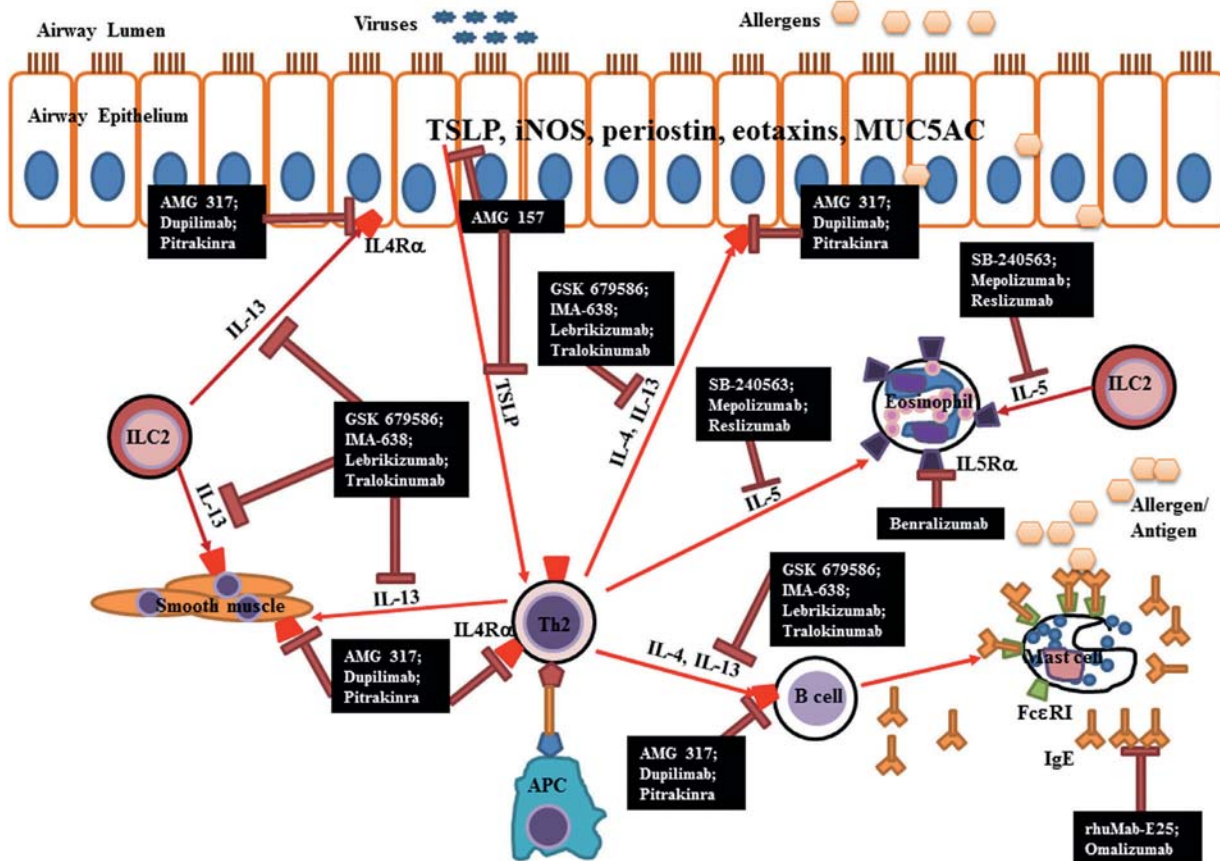
Inhalaatiosteroidit ovat tehokkaita Th2-fenotyypin ja allergisen astman lääkehoidossa.

Ensimmäinen allergiseen astmaan kehitetty biologinen lääke omalizumabi on rekombinantti humanisoitu IgE-vasta-aine (IgG1-kappavasta-aine), joka sitoutuu vapaana oleviin IgE-molekyyleihin ja estää IgE:tä sitoutumasta basofiilien ja syöttösolujen IgE-reseptoreihin. Se annostellaan ihon alle. Seerumin vapaan IgE:n pitoisuus vähenee tunnin sisällä en-

simmäisen annoksen jälkeen. Lääkkeen huippupitoisuudet saavutetaan 6–8 vuorokaudessa.

Omalizumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai in vitro -reaktiivisuus ympäri- vuotiselle aeroallergeenille, heikentynyt keuhkojen toiminta ($FEV_1 < 80\%$), toistuvia päiväaikaista oireita tai yöaikaista heräämisiä ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pa-

Kuvio 1. Hengitysteiden inflammaatioon liittyviä solujen ja välittäjäaineiden vuorovaikutusta erityisesti Th2-tyypin sytokiinien ja IgE-signaaloinnin kannalta. Tutkimuksissa olevat ja hyväksytyt biologiset lääkehoitot kohdistuvat erityisesti Th2-tyypin soluvasteeseen ja IgE-, IL-5-, IL-5R α -, IL-13-, IL-4R α - ja TSLP-välittäjäaineisiin. APC = antigeenia esittelevä solu, ILC2 = tyypin 2 luontainen lymfossyytti, iNOS = indusoituva typpioksidisyntaasi.



Julkaistu luovalla. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2015; 135: 299–310. Fajit ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biological medications in asthma and allergic disease: The next steps towards personalized care. © Elsevier

Taulukko 2. Biologisia lääkkeitä astmatutkimuksissa.

Vaikutuskohde	Vaikuttava aine
CCR4	mogamulitsumabi
CD25	daklitsumabi
IgE	MEDI4212, omalitsumabi, QGE031
IgE M1'	kilitsumabi
IL-4	altrakinesepti, paskolitsumabi, VAK694
IL-4R α	AMG-317, dubilumabi, pitrakinra
IL-4/IL-13	QBX258
IL-5	mepolitsumabi, reslitsumabi
IL-5R α	benralitsumabi
IL-9	enokitsumabi
IL-12p40, IL-23p40	ustekinumabi
IL-13	ABT-308, anrukintsumabi, CNTO 5825, GSK679586, lebrikitsumabi
IL-13	IMA-026, QAX576, tralokinumabi
IL-17A	sekukinumabi
IL-17RA	brodalumabi
IL-22	ILV-094
IL-31	BMS-981164
IL-31R	CIM331
OX40L	huMAb OX40L
TNF- α	adalimumabi, golimumabi, infliksimabi
TNF- α , LT α , LT β	etanersepti
TSLP	AMG-157

henemismvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta β_2 -agonistista huolimatta. Omalitsumabilla voidaan vähentää astman oireita ja pahenemismvaiheita sekä parantaa elämänlaatua.

Uusia Th2-alatyypin hoitoon kehitettyjä lääkkeitä ovat IL-5-vasta-aineet

(mepolitsumabi, reslitsumabi) ja IL-5R α -vasta-aine (benralitsumabi, jolla ei ole vielä myyntilupaa), jotka on tarkoitettu vaikean eosinofiilisen astman hoitoon. Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka sitoutuu IL-5:een ja estää IL-5:n vaikutusta eosinofiilien pinnan IL-5-reseptorien kautta. Mepolitsumabi annostellaan

ihon alle ja sen maksimipitoisuus saavutetaan 4–8 vuorokauden kuluttua. Sen vaikutus eosinofiileihin tulee esiin neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana. Reslitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka sitoutuu IL-5:een, ja joka annostellaan suonensisäisesti. Useamman annoksen jälkeen reslitsumabipitoisuudet kumuloiutuivat noin 1,5–1,9-kertaisesti.

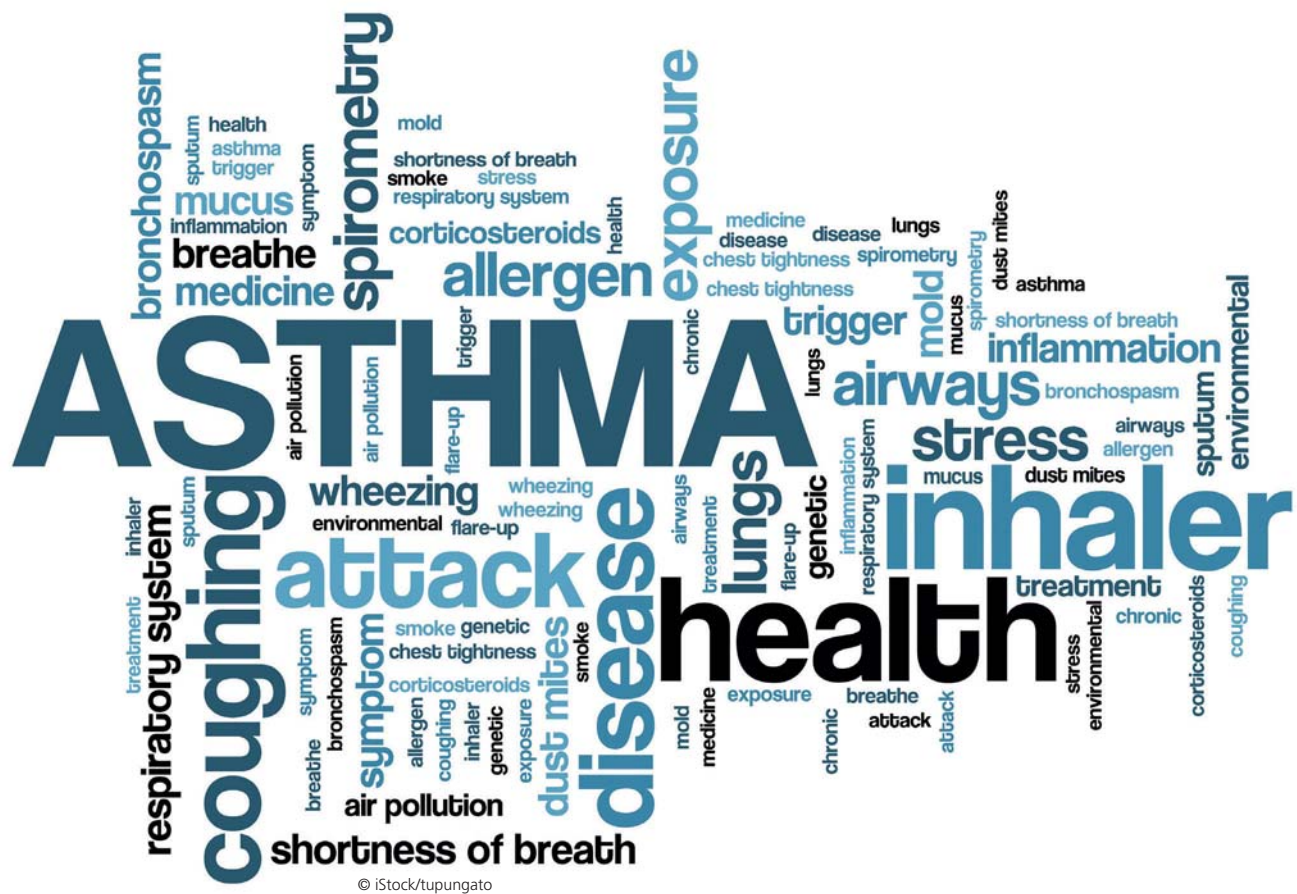
Arviot vaikean astman esiintyvyydestä vaihtelevat kansainvälisesti yleensä 5 %:n ja 15 %:n välillä.

IL-5-vasta-aineita käytetään lisälääkkeinä vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastaville, kun B-Eos on > 0,4 (reslitsumabi) tai > 0,3 (mepolitsumabi), ACQ > 1,5 tai muutoin osoitettu vaikeasti jatkuvasti oireilevaksi, käytössä on vähintään keskisuuriannoksinen ICS (flutikasonipropionaatti > 400 $\mu\text{g}/\text{vrk}$ tai vastaava) joko yksin tai yhdessä vähintään yhden astman ylläpitolääkkeen kanssa ja kun potilaalla on ollut pahenemismvaiheita edeltävän vuoden aikana.

Mepolitsumabilla voidaan vähentää astman pahenemismvaiheita ja systeemistä kortikosteroidiannosta joko pahenemismvaiheisiin tarvittavien glukokortikoidikuurien tai jatkuvana hoitona käytettävän glukokortikoidiannoksen osalta.

Selvintä pahenemismvaiheiden väheneminen on ollut hoitoryhmässä, jolla lähtötilanteessa eosinofiilien pitoisuus on ollut > 500 solua/ μl (RR 0,27). Meta-analyysin mukaan mepolitsumabihoidolla voidaan eosinofiilisessa astmassa vähentää veren- ja ysköksen eosinofiliaa, astman pahenemismvaiheita ja astmaoireita.

Reslitsumabi-hoidolla on raportoitu pahenemismvaiheiden väheneminen noin puoleen lumeryhmään verrattu-



© iStock/tupungato

na. Lisäksi on raportoitu yskösten eosinofilian väheneminen ja keuhkojen toiminnan paraneminen FEV_1 -arvon perusteella arvioituna.

Benralitsumabin on osoitettu vähentävän veren, ysköksen, hengitysteiden ja luuytimen eosinofiliaa. Toistaiseksi valmisteita on pidetty teholtaan samankaltaisina silloin kun vertailu on tehty vastaavilla annoksilla.

Haittavaikutukset

Haittavaikutuksina omalitsumabista on kuvattu pistokohdan paikallisreaktioita kuten nasofaryngiittiä. Lisäksi on kehoitettu seuraamaan mahdollisia parasiitti-infektioita, maligniteettiriskiä ja kardiovaskulaarisairauksia. Anafylaksiariskin on kuvattu olevan harvinainen. IL-5-vasta-aineista on kuvattu nasofaryngiittiä, ylähengitystieinfektioita, yskää, päänsärkyä, selkäkipua ja muutoksia kreatiini-kinaasi- ja valkosoluarvoissa. IL-5-vasta-aineille voi myös kehittyä vasta-aineita.

Ei-Th2-fenotyypin biologiset lääkehoidot

Ei-Th2-alyttypin astman muotoina on raportoitu lihavuuteen liittyvä astma, neutrofiilinen astma ja tupakointiin liittyvä astman ja keuhkohtaumataudin yhdistelmä. TNF-alfa-salpaajia on tutkittu ei-Th2-alyttypin astmassa, mutta vakiintunutta hoidollista asemaa näille ei toistaiseksi ole. Alustavissa tutkimuksissa saatiin viitteitä siitä, että etanerseptillä hoidettujen post-bronkodilataatio- FEV_1 olisi parempi ja keuhkoputkien hyperreaktiivisuus pienempi, mutta laajemmissa tutkimuksissa sillä ei voitu osoittaa hyötyä keuhkofunktioihin tai pahenemisvaiheisiin. Infliksimabista on viitteitä PEF-vaihtelun ja pahenemisvaiheiden vähenemisestä. Golimumabilla tehtävä tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti haittavaikutusten vuoksi. TNF-alfa-salpaajiin ryhmänä liittyy lisääntynyt infektioriski, ja joistakin on kuvattu muun muassa psoriformisten ihohaittavaikutusten ilmenemistä.

Kenelle kohdistaa kalliit hoidot?

Osa astmaa sairastavista hyötyy biologisista lääkehoidoista: oirekontrolli ja elämänlaatu paranevat, pahenemisvaiheet ja systeemisen glukokortikoidihoidon tarve pienenee. Koska biologiset lääkkeet ovat kalliita, tarvitaan lisätietoa, jotta lääkehoidot voidaan kohdistaa kustannusvaikuttavasti niistä selkeästi hyötyville potilaille. Hoidon pituudesta ei tiedetä vielä riittävästi: pitkäaikaistuloksia on vähän, ja hoidon vaikutus pitkäaikaiseen ennusteeseen on epäselvä. Vaikeaakin astmaa sairastavat potilaat on ensisijaista motivoida sitoutumaan tavanomaiseen astmalääkehoitoon. ●