

Biologiset lääkehoidot astmassa

→ **Paula Kauppi**

Keuhkosairauksien ja allergologian dosentti ja erikoislääkäri
HUS Iho- ja allergiasairaala
paula.kauppi@hus.fi

TIIVISTELMÄ

Astman hoidoksi voidaan harkita biologista lääkettä, jos astma on vaikea eikä pysy hallinnassa muulla maksimaalisella astmalääkityksellä. Allergiabarometritutkimuksen mukaan 2,5 prosenttia astmapotilaista arvioi sairautensa vaikeaksi (Jantunen ym. 2018). Fimea on arvioinut, että vaikeaa eosinofilista astmaa sairastavia olisi Suomessa noin 1120 henkilöä ja että vuosittain määrä lisääntyisi noin 74 henkilöllä. Yleensä biologisia lääkkeitä harkitaan lisälääkitykseksi tablettimuotoisen kortisonihoidon ohelle tai joskus sen sijaan. Tavoitteena on vähentää astman pahenemisvaiheita sekä tablettimuotoisen kortisonihoidon annostusta. Biologisilla lääkkeillä pyritään vähentämään oireita ja vaikuttamaan suotuisasti keuhkojen toimintaan myös keuhkojen toimintakokein arvioituna. Tällä hetkellä käytettävissä on omalitsumabi vaikeaan allergiseen astmaan sekä IL5- ja IL5R-vasta-aineet (mepolitsumabi, benralitsumabi, reslitsumabi) vaikeaan eosinofiiliseen astmaan. Kaikkien biologisia lääkkeitä aloittavien potilaiden hoitovaste arvioidaan lääkehoidon alussa ja sen jälkeen määrävälein. On katsottu myös järkeväksi keskittää hoidon arviointia, jotta lääkehoito voitaisiin aloittaa todennäköisesti kaikkein eniten lääkityksestä hyötyville. Pääasialliset hoitoon liittyvät avoimet kysymykset koskevat optimaalista hoidon pituutta ja sitä, muuttuuko hoitovaste mahdollisen lääkkeen tauottamisen ja uudelleen aloittamisen yhteydessä.

Avainsanat: omalitsumabi, mepolitsumabi, benralitsumabi, reslitsumabi, biologinen lääkehoito, astma, anti-IL5, anti-IgE

Biologinen lääke

Viimeisten kahden vuoden aikana markkinoille on tullut kolme uutta biologista astman hoitoon tarkoitettua lääkettä aiemman jo myynnissä olevan lisäksi. IgE-vasta-aine (immunoglobuliini-E-vasta-aine) omalitsumabi on ollut käytössä allergisen astman hoidossa jo pitkään, mutta sen ohelle on nyt saatu IL5 (interleukiini-5)-vasta-aineita (mepolitsumabi ja reslitsumabi) ja IL5R (interleukiini-5-reseptori)-vasta-aine (benralitsumabi) (**Taulukko 1**; Boyman ym. 2015, Darveaux ym. 2015, Caminati ym. 2018, Roth-Walter ym. 2018). Biologinen lääke on tuotettu elävissä organismissa, ja se kohdistuu sytokiineihin, reseptoreihin tai muihin spesifeihin kohtiin. Tyypillisesti biologinen lääke on monoklonaalinen vasta-aine tai rekombinanttiproteiini. Tällainen lääke voi olla liukoinen reseptori, joka sitoo sytokiinin ja estää sen vaikutuksen, tai mutatoitu sytokiini, joka sitoutuu reseptoriin, mutta estää sen aktivaation (Jokiranta 2016).

Biologisten lääkkeiden tuotantoprosessi on usein monivaiheinen ja vaatii erilaisia vaiheita tuotteen puhtauden ja laadun varmistamiseksi. Yleensä biologiset lääkkeet annostellaan 2–4 viikon välein (benralitsumabi 8 viikon välein) suonensisäisesti tai ihonalaisina pistoksina. Biologisten lääkkeiden molekyylipaino on suuri, eivätkä ne ylitä veri-aivo-estettä eikä niillä siten ole keskushermostovaikutuksia. Biologiset lääkkeet on kohdistettu solun ulkoisiin tai solun pinnalla oleviin rakenteisiin (Roth-Walter ym. 2018). Biologisten lääkkeiden eliminaatio tapahtuu muun muassa maksan retikuloendoteelisysteemin kautta, hitaasti. Biologiset lääkkeet ovat immunogeenisiä ja voivat aiheuttaa vasta-ainemuodostusta lääkettä kohtaan.

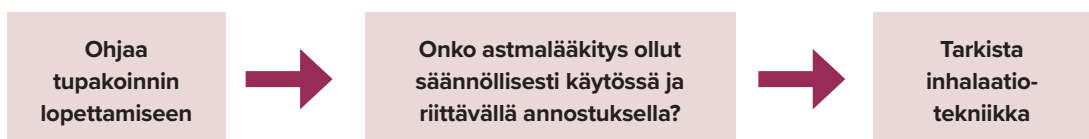
Vaikea astma

Biologiset lääkkeet ovat astman lisälääkkeitä silloin, kun hoitotasapainoa ja oireiden hallintaa ei saavuteta muiden tavanomaisten astmalääkkeiden avulla. Amerikkalainen ja eurooppalainen keuhkolääkäriyhdistys ovat ottaneet kantaa vaikean astman määrittelmään ja arvioineet astman olevan vaikea silloin, kun astmaa

ei saada hallintaan suuriannoksisesta inhalaatiosteeroideista ja toisesta astman ylläpitohoitoon tarkoitetusta lääkityksestä huolimatta tai jos astman hallinta häviää, kun hoitoannoksia vähennetään (Chung ym. 2014). Vaikean astman määrittelmän myötä on kiinnitetty huomiota myös astman hyvään diagnostiikkaan ja systemaattiseen arvioon silloin, kun harkitaan biologisia lääkkeitä. Systemaattisessa arvioissa käydään läpi, mihin potilaan astmadiagnoosi perustuu, minkälaisia potilaan oireet ovat ja ovatko ne yksinomaan astmaan liittyviä vai voiko oireiden taustalla olla myös muita syitä (Porsbjerg 2018, **Kuva 1**). Tavanomaisia liitännäissairauksia vaikeasti oireilevalla astmapotilaalla ovat muun muassa krooninen rinosinuiitti ja bronkiektasiat (**Taulukko 2**). Systemaattisessa arvioissa tarkennetaan myös potilaan astman alatyyppejä eli arvioidaan, onko allergioita, eosinofiliaa, lihavuutta ja uniapneaa astman ohella, tupakointiin liittyvää astman ja keuhkohtaumataudin yhdistelmää (asthma-COPD-overlap eli ACO) tai kroonista palautumatonta obstruktiota, jossa kuitenkin astman tulehduksellinen komponentti on sammunut tai vähäinen (Fajt ym. 2015, Israel ja Reddel 2017, Pa-pi ym. 2018).

Astman alatyypit voivat olla myös osin päällekkäisiä. Esimerkiksi eosinofiliaa tavataan usein ei-allergisessa astmassa, mutta myös osalla allergista astmaa sairastavista on merkitsevää veren tai ysköksen eosinofiliaa. Tällainen potilas voi hyötyä sekä omalitsumabista että IL5-vasta-aineista. Lisäksi on huomattu, että submukosakerroksen eosinofilien määrä korreloi lihavien painoideksin (BMI, body mass index) kanssa (Desai ym. 2013). Myös ysköksen IL5-pitoisuus on raportoitu olevan suurempi lihavilla verrattuna lievästi yli- tai normaalipainoisiin. Ei kuitenkaan vielä varmuudella tiedetä, onko lihavien hoitovaste parempi IL5-vasta-aineisiin kuin normaalipainoisten.

Ennen kuin biologinen lääkehoito aloitetaan, on myös aiheen tarkistaa, onko potilaalla jotakin muuta oireilua ylläpitävää tekijää, joka pitäisi huomioida hoidossa (McCracken 2017). Esimerkiksi tupakointi lisää inflammaatiota, huonontaa astmalääkkeiden



Kuva 1. Vaikean astman hoidossa huomioitavia asioita ennen biologisen lääkehoidon arviota.

Taulukko 1. Astman hoitoon tutkittuja biologisia lääkkeitä (mukaeltu Caminati ym. 2018, Roth-Walter ym. 2018). Lihavoidut ovat myyntiluvallisia lääkkeitä Suomessa (benralitsumabi, mepolitsumabi, omalitsumabi ja reslitsumabi astman indikaatiolla, dubilumabi atooppisen ihottuman indikaatiolla).

Lääke	Vaikutusmekanismi	Vaikutus astman pahenemisvaiheisiin
Aralasti	proteiini-inhibiittori, neutrofiilien elastaasia vastaan	
Benralitsumabi	IL5-reseptori-vasta-aine	↓
Dectrekumabi	IL13-vasta-aine	
Dupilumabi	IL4-reseptori-vasta-aine	↓
Glassia	proteiini-inhibiittori, neutrofiilien elastaasia vastaan	
Infliksimabi	TNF-vasta-aine	
Lebrikitsumabi	IL13-vasta-aine	↓ korkean periostiinipitoisuuden ryhmässä
Ligelitsumabi	IgE-vasta-aine	
Mepolitsumabi	IL5-vasta-aine	↓
Omalitsumabi	IgE-vasta-aine	↓
Pascolitsumabi	IL4-vasta-aine	
Pitrakinra	IL4-vasta-aine	↓ rs8832 G-alleelin suhteen homotsygotit, rs3024585, rs3024622 ja rs4787956
Reslitsumabi	IL5-vasta-aine	↓
Tetsepelumabi	TSLP-vasta-aine	↓
Tralokinumabi	IL13-vasta-aine	↓ korkean periostiinipitoisuuden ja DPP-4-ryhmässä
Zemalra	proteiini-inhibiittori, neutrofiilien elastaasia vastaan	

↓ vähenee

tehoa ja ylläpitää huonoa astman hoitotasapainoa (Kuva 1). Lisäksi tarkistetaan, että potilas on oikeasti käyttänyt astmalääkkeitään, että hän on käyttänyt niitä riittävän suurella annoksella ja että inhalaatio-tekniikka on ollut hyvä.

Omalitsumabi

Omalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka sitoutuu IgE:en ja estää sen sitoutumista basofiileihin ja syöttösolujen IgE-reseptoreihin ja vähentää vapaan IgE:n määrää (Normansell ym. 2014, Patel ja Sur 2017). Myös histamiinin vapautuminen basofiileista vähenee omalitsumabihoidon myötä. Viimeisten kahden vuoden aikana omalitsumabia onkin voitu käyttää allergisen astman ohella myös krooniseen idiopaattiseen nokkosihottumaan. Omalitsumabi vähentää astman pahenemisvaiheita ja siihen liittyviä päivystyskäyntejä sekä parantaa keuhkojen toimintaa ja elämänlaatua (Normansell ym. 2014). Omalitsumabin käyttöaihe on IgE-välitteinen astma. Se on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on ympärivuotinen allergia, toistuvia oireita, heikentynyt keuhkojen toiminta ja useita pahenemisvaiheita. Omalitsumabin annostellaan painon ja kokonais-IgE-pitoisuuden mukaisesti 2–4 viikon välein ihonalaisina pistoksina.

Mepolitsumabi

Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdistuu IL5:een. Se estää IL5:n signaloinnin ja vähentää eosinofiilien tuotantoa ja lyhentää eosinofiilien elinikää. Eosinofiilit ovat astmaan ja atopiaan liittyviä valkosoluja. IL5 on

tärkeä eosinofiilien kasvuun ja erilaistumiseen vaikuttava sytokiini, joka vaikuttaa myös eosinofiilien kertymiseen kudoksiin, aktivaatioon ja elinaikaan. Mepolitsumabi vähentää veren eosinofiilien määrää, astman pahenemisvaiheita sekä astmaan liittyviä oireita (Chupp ym. 2017, Farne ym. 2017, Caminati ym. 2018). Astmaan tarvittavan tablettina annosteltavan kortisonin määrä puolittuu mepolitsumabihoidon aikana. Käyttöaiheena on vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoito aikuisilla, nuorilla ja yli 6-vuotiailla lapsilla. Mepolitsumabi annostellaan vakioannoksella 4 viikon välein ihonalaisina pistoksina. Toistaiseksi pistoshoito on voitu toteuttaa valvotusti terveydenhuollon yksiköissä.

Mepolitsumabista tehdyssä meta-analyysissä (7 tutkimusta ja 1131 potilasta) todettiin mepolitsumabin vähentävän merkitsevästi veren ja ysköksen eosinofiilien määrää, vähentävän pahenemisvaiheita (OR odds ratio, riskisuhde 0,30, 95%:n luottamusväli 0,13–0,67, $p=0,004$) ja vähentävän astmaan liittyviä oireita (AQLQ Asthma Quality of Life Questionnaire -kyselyllä arvioituna) eosinofiilistä astmaa sairastavilla (Liu ym. 2013). Keuhkojen toimintakokeisiin ei todettu tilastollisesti merkitsevää muutosta hoidon avulla tässä meta-analyysissä.

Benralitsumabi

Benralitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine IL5-reseptorin α -alalyksikköä kohtaan. IL5-reseptoreja ilmentyy erityisesti eosinofiilien ja basofiilien pinnalla. Benralitsumabi lisää eosinofiilien ja basofiilien apoptoosia eli ohjelmoitua solukuolemaa ja vähentää eosinofiilien ja basofiilien määrää sekä eosinofiilisen kationisen proteiinin mää-

Taulukko 2. Vaikean astman liittännäissairauksia sekä oireiden ja hoidon arvioinnissa huomioitavia seikkoja.

- Krooninen rinosiniitti ja nenäpolyypit
- Allerginen rinokonjunktiviitti
- Keuhkohtaumatauti
- Toiminnalliset hengityshäiriöt
- VCD (toiminnallinen äänihuulisalpaus)
- Obstrukttiivinen uniapnea
- Lihavuus
- Gastro-esofageaalinen refluksi
- Bronkiektasiat
- ABPA (allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi)

rää ja hengitysteiden limakalvon eosinofilien määrää (Lavolette ym. 2013). Benralitsumabi vähentää astman pahenemisvaiheiden määrää sellaisilla astmaa sairastavilla potilailla, joiden veren eosinofiilipitoisuus on lähtötilanteessa vähintään 300 solua/ μ l. Lisäksi se parantaa hiukan tilannetta keuhkojen toimintakoein osoitettuna (FEV₁, forced expiratory volume in one second, uloshengityksen sekuntikapasiteetti). Myös päivystyskäynnit ja astmaan liittyvät oireet vähenivät. Benralitsumabin käyttöaihe on vaikea eosinofilinen astma aikuispotilailla, silloin kun suuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi ja pitkävaikutteinen β ₂-agonisti yhdessä eivät riitä. Benralitsumabi annostellaan vakioannoksella siten, että kolme ensimmäistä annosta annetaan neljän viikon välein, ja sen jälkeen annosväli on kahdeksan viikkoa. Hoito toteutetaan ihonalaisina pistoksina, ja sen saa toistaiseksi antaa vain terveydenhuollon ammattilainen. Benralitsumabin annostelua on kuitenkin kehitetty ja tulevaisuudessa käyttöön odotetaan itse annosteltavaa autoinjektoria.

Benralitsumabin etuna on pidetty sitä, että sen vaikutus on riippumaton IL5-tasosta. Benralitsumabi myös sitoutuu tehokkaasti Fc γ RIII:aan (Fc gamma reseptori II) ja vähentää luuytimen eosinofilien ja basofiilien esiasteita ja vaikuttaa siten tehokkaasti anti-inflammatorisesti. Nopea vaikutus on myös osoitettu sekä eosinofilian tasolla että kliinisen tehon tasolla, kun on raportoitu yhden päivystyskäynnin yhteydessä annettavan benralitsumabiannoksen vähentävän sekä pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä että niiden vaikeusastetta (Lavolette ym. 2013, Nowak ym. 2015).

Reslitsumabi

Reslitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IL5-vasta-aine. Myös reslitsumabi sitoutuu IL5:een ja estää sen sitoutumisen reseptoriinsa ja sen myötä estää IL5:n vaikutuksen. Reslitsumabi estää eosinofilien kypsymistä, erilaistumista, kudoksiin siirtymistä ja aktivaatiota. Reslitsumabi vähentää veren ja yskösten eosinofilien määrää. Kliinisesti reslitsumabi vähentää astman pahenemisvaiheita, astmaan liittyviä oireita ja paransi hiukan keuhkojen toimintakokeiden tuloksia (FEV₁, forced expiratory volume in one second, uloshengityksen sekuntikapasiteetti) (Masetti ym. 2016, Castro ym. 2011). Reslitsumabin on raportoitu parantavan FEV₁-arvoa (prebronkodilaatiovaiheessa) +0,125 ml. Reslitsumabin käyttöaiheena on vaikea eosinofilinen astma aikuispotilailla silloin, kun suuriannoksinen inhaloitava kortisoni yhdessä toisen astman ylläpitohoitolääkkeen kanssa

ei riitä oireiden hallintaan. Reslitsumabi annostellaan painon mukaisina annoksina suonensisäisesti neljän viikon välein.

IL5-vasta-aineiden ja IL5-R α -vasta-aineen sivuvaikutukset ovat samankaltaisia. Pistoskohdan paikalliset reaktiot, nielutulehdus ja päänsärky ovat yleisiä. Nokkosihottuma ja anafylaktinen reaktio ovat mahdollisia. Ylähengitystieinfektioita ovat yleisiä ja raportoituja, mutta niitä esiintyi yleisesti myös tutkimusten lumehoitoryhmissä. Esimerkiksi benralitsumabia saaneilla ylähengitysteiden virusinfektioita esiintyi 15–16 prosentilla hoitoryhmistä ja 14–15 prosentilla lumeryhmistä (Busse ym. 2019). Keuhkokuumeeseen esiintyvyys yleisesti (virus- ja bakteerikeuhkokuumeet yhteensä) ja bakteerikeuhkokuumeeseen esiintyvyys oli vähäisempi kuin 1 prosenttia sekä hoito- että lumeryhmässä. Eosinofilit ovat tärkeitä loisinfektioilta puolustautuessa, mutta sellaisia ei ole raportoitu esim. benralitsumabin kohdalla. Noin 10 prosentille benralitsumabihoitoa saaneista on kuvattu kehittyneen vasta-aineita lääkkeelle, mutta nämä eivät ole liittyneet yliherkkyysoireisiin eikä ole vaikuttanut hoitovasteeseen.

Mepolitsumabin, benralitsumabin ja reslitsumabin vertailu

Suoria vertailuja lääkkeitä ei ole julkaistu, mutta epäsuora vertailu mepolitsumabista, benralitsumabista ja reslitsumabista löytyy. Epäsuorassa vertailussa on arvioitu yhdentoista anti-IL5-hoitotutkimuksen tehoa, ja siinä todettiin kaikkien näiden lääkkeiden vähentävän sekä kliinisesti että tilastollisesti merkittävästi pahenemisvaiheita ja parantavan astman hallintaa lumehoitoon verrattuna kaikissa eosinofilian alaryhmissä (Busse, Chupp ym. 2018). Kyseisessä vertailussa mepolitsumabi vähensi pahenemisvaiheita 34–45 prosenttia verrattuna benralitsumabiin ja 45 prosenttia verrattuna reslitsumabiin. Mepolitsumabi paransi myös astman hallintaa verrattuna benralitsumabiin tai reslitsumabiin. Benralitsumabi sen sijaan paransi keuhkojen toimintakokeiden tuloksia reslitsumabiin verrattuna silloin, kun veren eosinofiilipitoisuus ennen hoitoa oli vähintään 400 solua/ μ l. Tässä epäsuorassa vertailussa arvioitiin mepolitsumabin vähentävän pahenemisvaiheita tehokkaammin vastaavilla eosinofiilitasoilla. Tulokseen on suhtauduttava varoen, vaikka vertailut pyrittiin tekemään vastaavilla eosinofiilitasoilla. Anti-IL5-hoidot ovat keskenään samalla tavalla terapeuttisesti vastaava ryhmä kuin inhalaatiosteroidit. Benralitsumabi on reseptorin vasta-aine ja siten molekyyliatasolla ero-

aa selkeämmin mepolitsumabista ja reslitsumabista. Olemme itse myös arvioineet biologisia lääkkeitä ja saaneiden tuloksia HUS:ssa; tulokset ovat raportointivaiheessa.

Dubilumabi ja tralokinumabi

Dubilumabi on ihonalaisina pistoksina annosteltava IL4-reseptorin alfa-ketjuun kohdistuva biologinen lääke, joka estää sekä IL4:n että IL13:n vaikutuksen ja joka on hyväksytty atooppisen ihottuman hoitoon. Lääkettä on tutkittu myös astmaan. Dubilumabin käyttöä astmassa koskevassa meta-analysissä analysoitiin neljän satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen tuloksia, ja sen mukaan vaikean astman pahenemisvaiheet vähenivät merkitsevästi lumeeseen verrattuna (RR relative risk, suhteellinen riski 0,44, 95%:n luottamusväli 0,12-0,17) (Zayed ym. 2018). Haittavaikutusten ilmeneminen ei eronnut hoitoryhmien välillä vakavien haittavaikutusten, lääkähoidon tauottamiseen johtaneiden haittojen osalta, ylähengitystieinfektioiden, akuuttien keuhkoputken tulehdusten tai influenssan osalta. Sen sijaan hoitoryhmässä oli enemmän pistoskohdan reaktioita lumeeseen verrattuna (RR 1,91; 95 %:n luottamusväli 1,41-2,59). Dubilumabia on äskettäin hyväksytty astman hoitoon Euroopassa.

Tralokinumabi on ihonalaisina pistoksina annosteltava IL13-vasta-aine, jota on myös tutkittu vaikean, ei-hallinnassa olevan astman hoitoon 12–75-vuotiailla, joilla on muuna astmalääkityksenä ollut käytössä >500 µg/vrk flutikasonia tai vastaavaa ja pitkävaikutteinen β2-agonisti mutta ei tablettimuotoista kortisonia. Koko aineistossa astman pahenemisvaiheiden määrä ei eronnut hoitoryhmissä. Kuitenkin ensimmäisessä tutkimuksessa niillä potilailla, joiden uloshengityksen typpioksidi (NO) oli koholla, pahenemisvaiheet vähenivät 44 prosenttia tralokinumabilla hoidetuille lumeeseen verrattuna. Jatkotutkimuksessa tätä eroa ei kuitenkaan enää havaittu (Russell ym. 2018, Panettieri ym. 2018). Tralokinumabi ei ole kliinisessä käytössä vaikean astman hoitoon.

LOPUKSI

Biologisia lääkkeitä käytetään astman lisälääkkeinä silloin, kun hoitotasapainoa ja oireiden hallintaa ei saavuteta muiden tavanomaisten astmalääkkeiden avulla. Todennäköisesti lähivuosina biologisia lääkkeitä astman vuoksi tarvitsevien määrä on pieni. Aptekeissa vuonna 2016 toteutetussa allergia- ja astmalääkkeitä ostaneille kohdistetussa kyselyssä vain 2,5 prosenttia astmaa sairastavista itse piti sairauttaan

vaikeana (Jantunen ym. 2018). Fimean arvion mukaan tarve biologisille lääkkeille on tätäkin pienempi; heidän mukaansa vaikeaa eosinofiliaa astmaa sairastavia aikuisia olisin noin 1 120 ja vuosittain määrää lisääntyisi noin 74 potilaalla (Terveydenhuollon palveluvalikoiman neuvoston perustelumuistio 2018).

Yleensä biologisia lääkkeitä harkitaan potilaille joko pieniannoksisen tablettimuotoisen kortisonihoidon ohelle tai joskus sen sijaan. Biologisilla lääkkeillä voidaan vähentää pahenemisvaiheita, kortisonin tarvetta sekä parantaa astman hallintaa ja keuhkojen toimintakokeiden tuloksia. Tällä hetkellä käytössä olevia biologisia lääkkeitä ovat omalitsumabi (vaikean allergisen astman hoitoon) sekä anti-IL5/IL5R-lääkkeet (mepolitsumabi, benralitsumabi ja reslitsumabi, jotka ovat vaikean eosinofiilisen astman hoitoon).

Kaikkien biologisten lääkkeiden aloituksen yhteydessä lyhyen hoitajakson (3–6 kk) jälkeen arvioidaan hoitovastetta aloitetulle lääkkeelle. Jos potilas ei merkitsevästi hyödy uudesta aloitetusta lääkkeestä, se lopetetaan. Jos hoito on hyödyttänyt, pahenemisvaiheet ja oireet ovat vähentyneet, suunnitellaan jatkohoito. Myös jatkohoidon yhteydessä säännöllisin väliajoin arvioidaan hoitovastetta, mahdollisia hoidosta aiheutuneita sivuvaikutuksia sekä jatkohoidon tarvetta. Biologiset lääkkeet ovat kalliita, ja on tarkoituksenmukaista pyrkiä etukäteen mahdollisimman hyvin seulomaan esiin ne potilaat, jotka todennäköisesti hyötyvät hoidosta. Suurimmat kysymykset astman biologisten lääkkeitä hoitojen yhteydessä toistaiseksi ovat tarvittavan ja potilasta todennäköisesti hyödyttävän lääkähoidon pituus sekä se, onko hoitovaste yhtä hyvä, jos hoidossa pidetään taukoa ja jos se siten tauon jälkeen aloitetaan uudelleen.

SUMMARY

Biopharmaceuticals in treatment of asthma

→ Paula Kauppi

Adjunct Professor of Respiratory Medicine
and Allergology, Chief Specialist
HUS Skin and allergy hospital
paula.kauppi@hus.fi

Biological drug treatments in asthma can be considered when asthma remains uncontrolled with other maximal asthma medication. According to Allergy Barometer study only 2.5% of asthma patients considered their disease severe (Jantunen et al. 2018). Fimea has estimated that number of patients with severe eosinophilic asthma is around 1120 in Finland with an annual increase of 74 patients.

Mostly biopharmaceuticals are considered in addition to orally administered glucocorticoids and sometimes even instead of them. With biological treatments asthma exacerbation rate and need for glucocorticoids can be reduced with beneficial impacts on asthma control and lung function. At the moment, omalizumab (for severe allergic asthma) and anti-IL5- and anti-IL5R-therapies (mepolizumab, benralizumab and reslizumab for severe eosinophilic asthma) are available. All the patients with new biological therapies undergo an evaluation period when starting the treatment. If no response is detected the treatment is not continued. Also when continuing the treatment the response is evaluated periodically. Biological treatments are costly and it is appropriate to select the patients that will most benefit of the therapy. The main questions in association with biopharmaceuticals are the optimal length of the treatment and whether the effect will change if the medication is ceased and restarted.

Key words: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab, biopharmaceuticals, biological drug treatment, asthma, anti-IL5, anti-IgE

KIRJALLISUUS

Boyman O, Kaegi C, Akdis M, ym.: EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biological agents in allergic disorders. *Allergy* 70: 727-754, 2015

Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, ym.: Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*, 7: 46-59, 2019

Busse W, Chupp G, Nagase H, ym.: Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 143: 190-200, 2019

Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J*, 11:13, 2018

Castro M, Mathur S, Hargreave F ym.: Am J Respir Crit Care Med. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study 184: 1125-32, 2011

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, ym.: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43: 343-373, 2014

Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, ym.: Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 5: 390-400, 2017

Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma--the next step toward personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3: 152-160, 2015

Desai D, Newby C, Symon FA, ym . Elevated Sputum Interleukin-5 and Submucosal Eosinophilia in Obese Individuals with Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 657-663, 2013

Fajt M, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic

disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 135: 299-310, 2015

Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*9:CD010834, 2017

Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 377: 965-976, 2017

Jantunen J, Haahtela T, Salimäki J, Pelkonen A, Mäkelä M, Kauppi P. Asthma and allergy are becoming less severe in Finland – pharmacy barometer surveys in 2010 and 2016. *Finnish Medical Journal* 73: 367-380, 2018

Jokiranta S, Mitä biologisten lääkkeiden nimet kertovat? *Duodecim* 132:343–346, 2016
Lavolette M., Gossage D., Gauvreau G., ym.: Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 132: 1086-1096, 2013

Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One* 8: e59872, 2013

Maselli DJ, Velez MI, Rogers L. Reslizumab in the management of poorly controlled asthma: the data so far. *J Asthma Allergy* 9: 155-162, 2016

McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes PT, Calhoun JC. Diagnosis and management of asthma in adults, a review. *JAMA* 318: 279-290, 2017

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003559, 2014

Nowak R., Parker J., Silverman R., ym.: A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 33: 14-20, 2015

Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, ym.: Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med* 6: 511-525, 2018

Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet 391: 783-800, 2018
Patel TR, Sur S. IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 17: 42-49, 2017

Porsbjerg C, Ulrik C, Skjold T, ym.: Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. Eur Clin Respir J 5: 1440868, 2018

Roth-Walter F, Adcock IM, Benito-Villalvilla C, ym.: Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases. Allergy 74: 432-448, 2019

Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, ym.: Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Respir Med 6: 499-510, 2018

Terveysthuollon palveluvalikoiman neuvoston perustelumuistio. Reslitsumabi, mepolitsumabi ja benralitsumabi – lääkkeet erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoidossa.
https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/11364304/Perustelumuistio_mepolitsumabi+reslitsumabi+benralitsumabi_eosinofiilinen+astma_7.12.2018.pdf/eacfe85d-ebd9-fb63-34be-fbeb56abaf21

Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, ym.: Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Asthma Oct 1:1-10, 2018