

<https://helda.helsinki.fi>

Monoklonaaliset vasta-aineet pitkittyneen polypoottisen sivuontelotulehduksen ja astman hoidossa

Lyly, Annina

2021

Lyly , A , Laulajainen-Hongisto , A , Kauppi , P & Toppila-Salmi , S 2021 , ' Monoklonaaliset vasta-aineet pitkittyneen polypoottisen sivuontelotulehduksen ja astman hoidossa ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 21 , Sivut 2297-2304 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16437.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/351185>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Annina Lyly, Anu Laulajainen-Hongisto, Paula Kauppi ja Sanna Toppila-Salmi

Monoklonaaliset vasta-aineet pitkittyneen polypoottisen sivuontelotulehduksen ja astman hoidossa

Hengitysteiden limakalvolla muodostuu normaalilanteessa tulehdusvasteita muun muassa viruksia, alkueläimiä, bakteereja ja sieniä vastaan. Kun tulehduksen aiheuttaja saadaan poistettua, tulehdusvaste sammuu. Astmassa ja pitkittyneessä polypoottisessa sivuontelotulehduksessa tulehdus on krooninen, ja sen oletetaan syntyvän geneettisen alttiuden ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta. Suurimmalla osalla potilaista tulehdus on tyypin 2 sytokiinien välittämä, ja siihen liittyvät interleukiinit (IL) 4, 5 ja 13. Tyypin 2 sytokiinien välittämä tulehdus johtaa eosinofiliaan ja immunoglobuliini E (IgE) -vasteisiin, ja se voi hoitamattomana johtaa hengitysteiden pysyviin rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin. Biologisessa hoidossa käytetyt monoklonaaliset vasta-aineet estävät näitä tyypin 2 sytokiinien välittämiä tulehdusvasteita, vähentävät hengitysteiden tulehdusta ja parantavat sen hallintaa.

Astma ja krooninen sivuontelotulehdus ovat tulehduksellisia hengitystiesairauksia, joiden esiintyvyys väestössä on noin 10 %. Noin puolella potilaista ne esiintyvät yhtä aikaa ja noin viidennekselle ne aiheuttavat huomattavan tautitaakan. Vaikeaa tautimuotoa esiintyy etenkin henkilöillä, joilla on samanaikaisesti astma, krooninen polypoottinen sivuontelotulehdus ja tulehduskipulääkkeiden pahentama hengitystiesairaus (NSAID-exacerbated respiratory disease, NERD) (1).

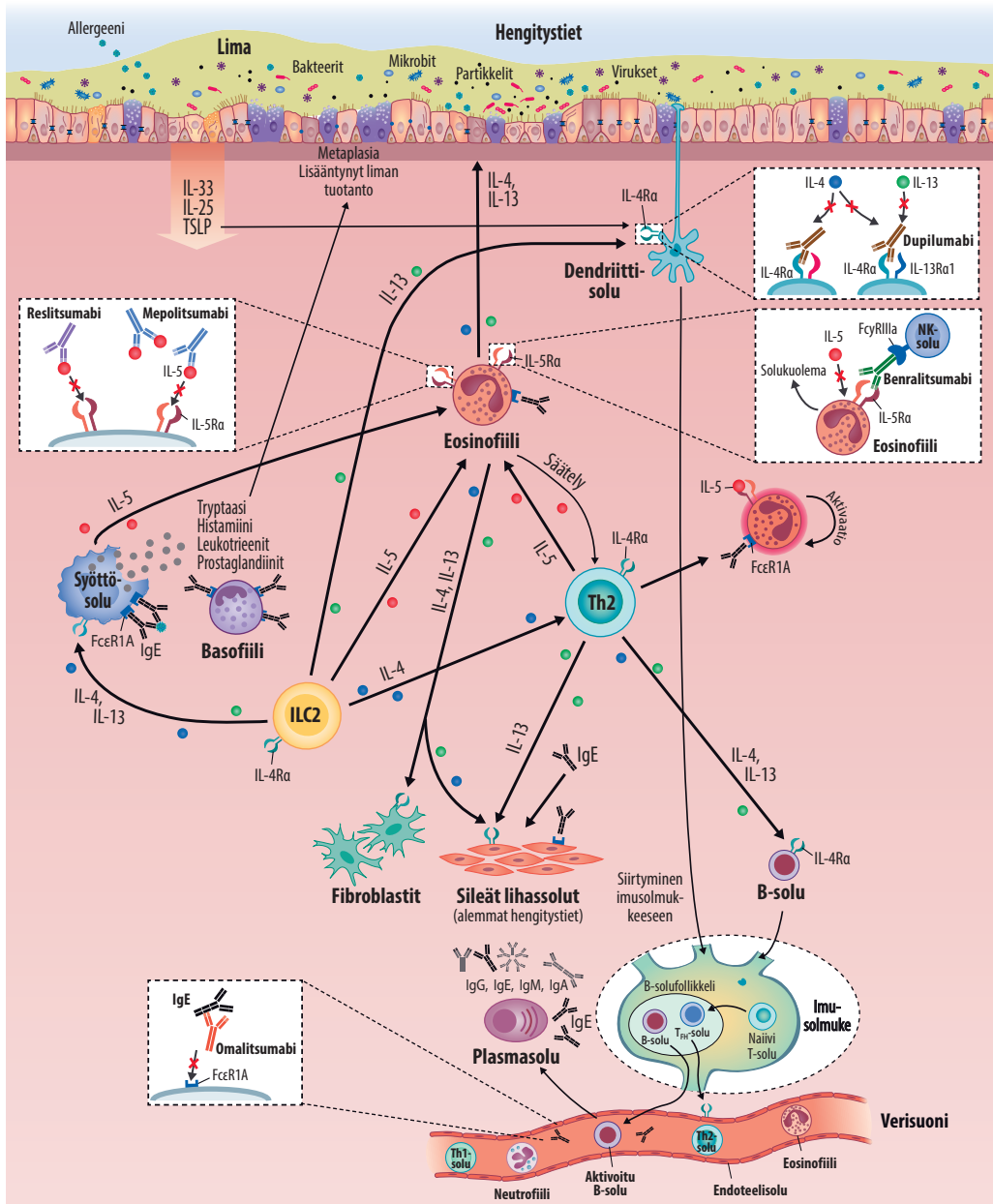
Ympäristön ärsykkeet, kuten tupakointi, allergeenit ja toistuvat infektiot, sekä geneettiset ja epigeneettiset tekijät vaikuttavat tautien puhkeamiseen ja etenemiseen (2). Tutkimusmenetelmiin kuuluvat kliininen tutkimus, nenän tähytys, keuhkojen toimintakokeet, allergiakokeet ja sivuonteloiden tietokonetomografia (3–5). Sairauksien perushoitona kuuluvat inhaloitavat ja nenänsisäiset glukokortikoidit, inhaloitavat beeta-agonistit, antihistamiinit ja nenän suolavesihuuhtelu.

Vaikean tautimuodon yhteydessä riittävää hoitovastetta ei aina saavuteta hyvästä perus-

hoidosta tai toistuvista sivuonteloleikkauksista huolimatta. Osalla potilaista joudutaan turvautumaan jatkuvaan tablettimuotoiseen glukokortikoidihoitoon, josta voi aiheutua huomattavia haittavaikutuksia. Vaikeahoitoisesta taudista kärsiville potilaille voidaan harkita biologista hoitoa monoklonaalisilla vasta-aineilla. Päätökset biologisesta hoidosta tehdään erikoissairaanhoidossa.

Pitkittyneet tulehdukselliset hengitystiesairaudet

Astma on hengitysteiden krooninen tulehdussairaus, jossa esiintyy vaihtelevaa, osin palautuvaa keuhkoputkien ahtautumista. Tyypillisiä astmaoireita ovat toistuva tai pitkittynyt (yli kahdeksan viikon kestoinen) yskä, hengityksen vinkuminen, hengenahdistus, öiset oireet ja liman muodostuminen. Astma voidaan todeta spirometrialla, uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF) seurannalla, metakoliini- tai mannitolialistuksella taikka juoksu- tai rasisuskokeella (4). Palautuvan ahtautumisen taustalla



KUVA. Monoklonaalisten vasta-aineiden vaikutusmekanismit tyypin 2 sytokiinin välittämässä tulehduksessa hengitysteiden limakalvolla. Ympäristön ärsykkeet laukaisevat sopivissa olosuhteissa ILC2- ja Th2-solujen aktivaation ja tulehdusreaktion. Interleukiinien 4, 5 ja 13 sekä immunoglobuliini E:n vaikutuksesta kohdesolut, erityisesti eosinofiilit ja syöttösolut aktivoituvat. Tulehduksen jatkuessa tapahtuu myös pysyviä kudostason muutoksia, kuten limakalvon metaplasiaa ja hengitysteiden fibrotoisumista. Biologiset lääkkeet estävät näiden sytokiinin toimintaa joko sitoutamalla itse kohdemolekyyliihin (resliitsumabi, mepolitsumabi, omalitsumabi) tai niiden reseptoreihin (dupilumabi, benralitsumabi).

FcεR1A = immunoglobuliini E:n Fc-alyksikön reseptori 1A; FcγRIIIa = immunoglobuliini G:n Fc-alyksikön reseptori IIIa; IgA, IgE, IgG ja IgM = immunoglobuliinit A, E, G ja M; IL(-4, -4Ra, -5, -5Ra, -13, -13Ra, -25 ja -33) = Interleukiini(-tyyppi tai -tyypin reseptori); ILC2 = tyypin 2 luontainen lymfosyytti (ILC, innate lymphoid cell); NK-solu = luonnollinen tappajasolu (natural killer cell), T_H1-solu = follikulaarinen auttaja-T-solu; Th1 = tyypin 1 T-auttajasolu; Th2 = tyypin 2 T-auttajasolu, TSLP = tyyminen stromaalin lymfopoeiini

on keuhkoputken epiteelin tulehdus, joka noin 50 %:lla aikuisista astmapotilaista on tyyppin 2 sytokiinien välittämä (KUVA).

Allergiatestit ja veren eosinofilimäärien mittaaminen kuuluvat astmaa sairastavan arvioon, ja ne tehdään kertaalleen allergisen tai eosinofilisen astman tyyppitystä varten. Astma määritellään vaikeaksi, jos potilas tarvitsee maksimaalisen keuhkolääkityksen lisäksi toistuvia suun kautta otettavia glukokortikoidikuureja tai jatkuvaa ylläpitohoitoa glukokortikoidilla tai jos potilaalla on esiintynyt toistuvia pahenemisvaiheita tai vähintään yksi vakava pahenemisvaihe viimeksi kuluneen vuoden aikana (4).

Vaikeaa astmaa sairastavia on vähän, noin 3 % astmapotilaista. HUS-piirissä biologinen hoito, jonka käyttöaihe oli astma, aloitettiin 64 potilaalle vuosina 2009–2019 (6).

Pitkittyneestä sivuontelotulehduksesta on kyse, kun oireet ovat kestäneet yli 12 viikon ajan, ja yksi oireista on tukkoisuus tai nenän vuotaminen yhtäaikaisesti kasvojen kivun, paineentunteen tai hajuainin heikkenemisen kanssa (3). Pitkittynyt sivuontelotulehdus luokitellaan kahteen alatyypiin: polypoottiseen ja ei-polypoottiseen. Polypoottisen sivuontelotulehduksen esiintyvyys on n. 2–4%.

Suurimmalla osalla nenäpolypypipotilaisista on tyyppin 2 sytokiinien välittämä tulehdus, joka todetaan veri- tai polypypieosinofilian avulla. Nenäpolypoosin hoidon perustana on säännöllinen nenäglukokortikoidivalmiste ja tukihoido (suolavesihuuhtelu, mikrobilääkekuurit, dekonjestantit, mukolyytit, tablettiglukokortikoidikuurit) sekä sivuonteloleikkaus, mikäli konservatiivinen hoito ei yksinään auta. Noin kolmasosalle leikatusta nenäpolypoosipotilaista joudutaan tekemään uusintaleikkaus polypypien uudiskasvun vuoksi (7).

Noin kolmasosalla nenäpolypoosia sairastavista potilaista on lisäksi astma ja tulehduskipulääkeyliherkkyys. Tätä aiemmin Samterin triadina tunnettua vaikeaa tautimuotoa kutsutaan NERD:ksi (8). Sen patomekanismeja ei täysin tunneta. Sille ovat kuitenkin ominaisia arakidonihappoaineenvaihduntaan liittyvän syklo-oksigenaasi (COX) -reitin poikkeavuudet. Tulehduskipulääkkeiden syöminen johtaa akuuttiin hengitystieoireiden pahenemiseen,

Ydinasiat

- ▶ Astman ja pitkittyneen polypoottisen sivuontelotulehduksen taustalla on usein tyyppin 2 sytokiinien välittämä tulehdus.
- ▶ Tyyppin 2 sytokiinien välittämään tulehdukseen liittyvien välittäjäaineiden toimintaan vaikuttavia biologisia lääkkeitä voidaan käyttää vaikean astman hoitoon.
- ▶ Vaikea pitkittynyt polypoottinen sivuontelotulehdus on niille uusi käyttöaihe.
- ▶ Biologisen hoidon tarve arvioidaan erikoissairaanhoidossa, jossa se myös toteutetaan.

mutta usein nämä metaboliset poikkeavuudet johtavat vaikeaan eosinofiiliiseen hyperplastiseen tulehdukseen ja kudoksen fibrotisoitumiseen sekä nenän sivuonteloissa että alemmissa hengitysteissä, vaikka tulehduskipulääkkeitä vältettäisiin (9).

NERD:n hoito koostuu tavanomaisista astman ja pitkittyneen sivuontelotulehduksen hoidoista, mutta usein tarvitaan myös toistuvia tablettimuotoisia glukokortikoidikuureja. NERD-potilaiden nenäpolypoosilääkityksien hoitovaste on usein huono, mikä voi johtaa toistuviin sivuonteloleikkauksiin. Polypypit kasvavat noin puolella NERD-potilaista takaisin muutamassa vuodessa leikkauksen jälkeen (10).

NERD-potilaiden hoitoon on käytetty ase-tyylisilyylihappo (ASA) -siedätyshoitoa, jota suositellaan kokeiltavaksi ennen biologisen lääkkeen harkintaa. ASA-siedätys on edullista ja auttaa osaa potilaista. Suositeltu ASA-annos on 250–500 mg/päivä, joskin tutkimustieto annoksesta ja siedätyshoidon kestosta on vähäistä. Hoito ei auta kaikkia potilaita. Tutkimuksessamme noin kaksi kolmasosaa potilaista keskeytti hoidon sen huonon tehon tai haitta-vaikutusten vuoksi (11).

Biologisten lääkkeiden on osoitettu olevan tehokkaita NERD:n hoidossa (12). HUS:n Korvaklinikassa sekä Iho- ja allergiasairaalassa hoidetaan vuosittain noin 800 polypypipotilas-

ta. HUS-piirissä tehdyn julkaisemattoman tutkimuksen perusteella reilulla puolella polyypipotilaista on myös astma ja noin neljäsosalla NERD. Vuodesta 2019 lähtien noin kymmenelle potilaalle on HUS-piirissä aloitettu biologinen lääkehoito, jonka käyttöaiheena ovat nenäpolyypit (oyl Paula Virkkula, suullinen tiedonanto).

Monoklonaliset vasta-aineet astman ja kroonisen sivuontelotulehduksen hoidossa

Astman ja kroonisen sivuontelotulehduksen hoidossa käytettävät biologiset lääkkeet esitään **TAULUKOSSA** ja niiden vaikutuskohteet **KUVASSA**. Ennen biologisen lääkehoidon aloitusta diagnoosi, liitännäissairaudet, oireet ja perushoito arvioidaan huolellisesti (13,14). Huono oireiden hallinta, vakavat tai usein esiintyvät pahenemisvaiheet ja heikentynyt keuhkojen toiminta ovat merkkejä hallitsemattomasta astmasta, ja tällöin biologisia lääkkeitä voidaan harkita. Myös systeemisen glukokortikoidilääkityksen keventämisen tarve voi olla aihe biologisen lääkkeen käytölle (14).

Toistuvat, laajat sivuonteloleikkaukset, polyyppien nopea uudiskasvu, kuvantamalla todetut laajat tulehdusmuutokset sekä haju- ja makuaistin puuttuminen viittaavat kroonisen polypoottisen sivuontelotulehduksen vaikeaan tautimuotoon. Eurooppalaisen konsensusohjeen (EPOS 2020) mukaan polypoottisen sivuontelotulehduksen biologisen hoidon käyttöaiheet täyttyvät, kun henkilöllä on veren tai polyypin eosinofilia, vaikeat oireet, merkittävästi heikentynyt elämänlaatu, huono haju- ja makuaisti, systeemisten glukokortikoidien tarve tai samanaikainen astmadiagnoosi (3). Suomen Rinologiyhdistyksen työryhmä suosittelee, että näiden lisäksi potilaalle tulisi olla tehtynä laaja etmoidektomia ja NERD-potilaille arvio ASA-siedätysmaidosta (kts. Tietolaatikko).

Lääkkeen valinta perustuu sekä allergiaan että eosinofiliaan (15). IgE:hen tai tyypin 2 tulehdusvälittäjäaineisiin eli sytokiineihin kohdentuvat biologiset lääkkeet ovat yleisesti hyvin siedettyjä ja turvallisia käyttää (6,16) (**KUVA**).

Omalitsumabi on IgE-vasta-aine. Plasma-

solujen tuottama allergeenispesifinen IgE sitoutuu basofiileissä ja syöttösoluissa ilmentyvään suuren affiniteetin FcεRI-reseptoriin. Allergeenin sitoutuminen sille spesifisiin IgE-molekyyleihin johtaa IgE-molekyylien ristiinsitoutumiseen ja välittömään allergiseen reaktioon, kun syöttösolut degranuloituvat eli jyväsakkuloiden sisältämä histamiini, prostaglandiinit ja sytokiinit vapautuvat (**KUVA**).

Omalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu veressä ja kehon nesteissä olevaan vapaaseen IgE-molekyyliin, tarkemmin sen Fc-alueeseen (17). Tämä estää IgE-molekyylien kiinnittymisen syöttösolujen pinnalle, jolloin allergeenin aiheuttama syöttösolun vaste vähenee ja allergiavasteet immuunisoluihin kuten basofiileihin ja dendriittisoluihin pienenevät (18).

Omalitsumabi oli astman ensimmäinen biologinen hoito, ja sitä on käytetty jo 15 vuoden ajan. Astmassa IgE:n rooli ja sen aiheuttama krooninen tulehdusvaste ovat monimuotoisempia kuin pelkkä edellä kuvattu ”klassinen” IgE-välitteinen allerginen tulehdusvaste (19). Esimerkiksi keuhkoputkien sileiden lihassolujen IgE-reseptorit osallistuvat näiden solujen lisääntymiseen riippumatta allergeenien läsnäolosta.

IgE:llä on rooli myös ei-allergisissa tulehdussairauksissa, kuten kroonisessa idiopaattisessa nokkosihottumassa ja kroonisessa polypoottisessa sivuontelotulehduksessa, jossa se myötävaikuttaa eosinofilisen tulehdusvasteen syntyyn (19). Omalitsumabi vähentää astman pahenemista ja sairaalahoitoa ja auttaa hengittävien glukokortikoidien tarpeen vähentämisessä (20).

Euroopan lääkevirasto (EMA) hyväksyi kroonisen polypoottisen sivuontelotulehduksen omalitsumabin käyttöaiheeksi elokuussa 2020, ja lääke sai Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksynnän joulukuussa 2020. Viimeaikaiset tulokset kolmannen vaiheen satunnaistetusta tutkimuksesta ovat osoittaneet, että omalitsumabi vähentää merkittävästi polyyppien kokoa ja nenäoireita lumentulehdukseen verrattuna (21). Astmaa sairastavat potilaat ilmoittivat merkittävän parannuksen astmaan liittyvässä elämänlaatuselvityksessä (21).

TAULUKKO. Monoklonaaliset vasta-aineet hengitystiesairauksien hoidossa, tilanne syyskuussa 2021.

Valmiste (kohde)	Astma	Polypoottinen sivuontelotulehdus	Annos	Vaste	Yleisimmät haittavaikutukset
Omalitsumabi (IgE-vasta-aine)	Vaikea allerginen astma ja ympäristöallergia	Vaikeahoitoinen krooninen polypoottinen sivuontelotulehdus (EMA:n ja FDA:n hyväksyntä)	Ihon alle, painon ja seerumin kokonais-IgE-arvon mukaan, 2–4 viikon välein	Astma: pahenemisvaiheiden väheneminen, oireiden helpottuminen, astmaan liittyvä elämänlaatu ↑, FEV ₁ ↑ Polypoottinen sivuontelotulehdus: oirekyselypisteiden väheneminen ja polyyppien koon pieneneminen	Päänsärky, nivelkipu, kuume, pistoskohdan reaktiot, ylävatsakipu
Mepolitsumabi (IL5-vasta-aine)	Vaikea eosinofiliinen astma, B-eos > 300 solua/μl	Vaikeahoitoinen krooninen polypoottinen sivuontelotulehdus (FDA:n hyväksyntä, EMA:n hyväksyntää anottu)	Ihon alle, 100 mg, 4 viikon välein	Astma: pahenemisvaiheiden väheneminen, oireiden helpottuminen B-eos ↓, astmaan liittyvä elämänlaatu ↑, FEV ₁ ↑. Polypoottinen sivuontelotulehdus: oirekyselypisteiden väheneminen, polyyppien koon pieneneminen, sivuonteloleikkausten väheneminen.	Hengitystieinfektiot, yliherkkyysoireet, päänsärky, nenän tukkoisuus, ylävatsakipu, ihottuma, selkäkipu, paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuume
Reslizumabi (IL5-vasta-aine)	Vaikea eosinofiliinen astma, B-eos > 400 solua/μl	Tutkimukset käynnissä	Suoneen, painon mukaan, 4 viikon välein	Astma: pahenemisvaiheiden väheneminen, oireiden helpottuminen B-eos ↓, astmaan liittyvä elämänlaatu ↑, FEV ₁ ↑	Ohimenevä veren kreatiiniinisaatiopitoisuuden suureneminen
Benralitsumabi (IL5R-vasta-aine)	Vaikea eosinofiliinen astma, B-eos > 300 solua/μl	Tutkimukset käynnissä	Ihon alle, 3 x 30 mg 4 viikon välein, minä jälkeen 30 mg 8 viikon välein	Astma: pahenemisvaiheiden väheneminen, oireiden helpottuminen, B-eos ↓	Nielutulehdus, yliherkkyysoireet, päänsärky, pistoskohdan reaktiot, kuume
Dupilumabi (IL4Rα-vasta-aine)	Vaikea eosinofiliinen astma, B-eos > 300 solua/μl	Vaikeahoitoinen krooninen polypoottinen sivuontelotulehdus (EMA:n ja FDA:n hyväksyntä)	Ihon alle, ensimmäinen annos 300/400/600 mg, minkä jälkeen 200/300 mg 2 viikon välein	Astma: pahenemisvaiheiden väheneminen, oireiden helpottuminen, B-eos ↓, astmaan liittyvä elämänlaatu ↑, FEV ₁ ↑ Polypoottinen sivuontelotulehdus: oirekyselypisteiden väheneminen, polyyppien koon pieneneminen, systeemisen glukokortikoidin määrän ja sivuonteloleikkausten väheneminen	Pistoskohdan reaktiot, eosinofilia, sidekalvotulehdus

↑ = lisääntyy, suurenee tai paranee; ↓ = vähenee, pienenee tai huononee; B-eos = veren eosinofiilimäärä; EMA = Euroopan lääkevirasto; FDA = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto; FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti

Mepolitsumabi ja reslizumabi ovat IL-5-vasta-aineita. Tyyppin 2 sytokiinien välittämään tulehdukseen liittyvän eosinofilian on osoitettu liittyvän sekä astman että polypoottisen sivuontelotulehduksen pahenemisvaiheisiin ja keuhkoputkien ahtautumiseen. Eosinofilian tärkein välittäjäaine on IL-5, joka säätelee eosinofiilien erilaistumista, kasvua, aktivaatiota, eloonjäämistä ja kulkeutumista hengityselimiin (22). Mepolitsumabi ja reslizumabi ovat

humanisoituja monoklonaalisia IL-5-vasta-aineita. Ne estävät IL-5:n sitoutumista reseptoriinsa (IL-5Rα) (23). IL-5:n vaikutuksen estosta seuraa eosinofiilien määrän ja eosinofilisen tulehduksen väheneminen (**KUVA**).

Mepolitsumabia ja reslizumabia käytetään vaikean eosinofilisen astman hoitoon. Mepolitsumabi vähentää pahenemisvaiheita ja systeemisen glukokortikoidihoidon tarvetta (24). Potilaiden elämänlaadun ja astman hoitotasa-

painon todettiin parantuneen sekä astmakontrollikyselyn että keuhkojen toiminnan (uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁) perusteella (24). Myös reslitsumabin on osoitettu vähentävän astman pahenemisvaiheita (25).

Tutkimukset kroonisen polypoottisen sivuontelotulehduksen hoidosta mepolitsumabilla ovat osoittaneet potilaiden leikkaustarpeen merkittävän vähenemisen, polyyppien pienenemisen ja oireiden paranemisen (26,27,29). Osittain näitä tutkimuksia aikaisemmin tehdyn Cochrane-katsauksen mukaan mepolitsumabi voi parantaa sekä tautikohtaista että yleistä terveyteen liittyvää elämänlaatua (28).

Mepolitsumabi sai FDA:n hyväksynnän kroonisen polypoottisen sivuontelotulehduksen hoitoon kesällä 2021 ja EMA:n hyväksyntä on myös etenemässä. Mepolitsumabin yleisin haittavaikutus on nenänielutulehdus, joka on yleensä lievä (23–25 %) (29).

Benralitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IL-5R α -vasta-aine. Se sitoutuu selektiivisesti IL-5R α -alaysikköön (30). Tämä vuorovaikutus estää IL-5:n sitoutumisen kohdesoluihin ja vähentää IL-5:stä riippuvien viestireittien aktivoitumista. Lisäksi benralitsumabi sitoutuu Fc-alueellaan luonnollisiin tappajasoluihin (NK-solut), jotka käynnistävät eosinofiilien tuhoutumisen (**KUVA**). Tätä ilmiötä kutsutaan vasta-aineesta riippuvaksi soluvälitteiseksi sytotoksisuudeksi, ja se johtaa veren eosinofiilien määrän voimakkaaseen pienemiseen. Myös basofiilien määrän vähenemistä benralitsumabihoiton jälkeen on kuvattu (31).

Benralitsumabia käytetään vaikean eosinofiilisen astman hoitoon. Se on vähentänyt systeemisen glukokortikoidihoiton tarvetta sekä parantanut elämänlaatua ja keuhkojen toimintaa paitsi kliinisissä tutkimuksissa myös todellisen elämän kliinisissä astmatutkimuksissa (6,32,33). Benralitsumabin on raportoitu vähentävän astman pahenemisvaiheita vuoden kuluessa 4,9:stä 1,3:een ja pienentävän päivittäistä prednisoloniannosta (33).

Dupilumabi on täysin humaaninen monoklonaalinen IL-4R α -vasta-aine. Se sitoutuu IL-4-reseptorin alfa-alaysikköön (IL-4R α), estää sytokiini IL-4 ja IL-13 sitoutumisen tähän reseptoriin ja vähentää niiden aiheuttamaa tu-

lehdusvastetta (34). IL-4R α on mukana kolmessa eri reseptorikompleksiyhdistelmässä, ja solunsisäinen vastevoimakkuus vaihtelee sitoutuvan ligandin, IL-4:n ja IL-13:n välillä (35).

IL-4 ja IL-13 jakavat saman reseptorin myötä samoja toimintoja. Yhteistyön lisäksi ne toimivat myös itsenäisesti tyypin 2 sytokiini välittämässä tulehduskaskadeissa (**KUVA**). Molemmat edistävät B-solujen lisääntymistä ja Ig-luokan siirtymistä IgG4:ään ja IgE:hen (36).

IL-13 on aktivoitujen Th2-solujen erittämä sytokiini, joka toimii tärkeänä allergisen tulehduksen välittäjänä. IL-13:n erityistoimintoja ovat kudosten uudismuodostus, pikarisolujen limanerityksen lisääminen ja epiteelin fibrotoitumisen sekä emfyseeman aiheuttaminen. IL-4 ja IL-13 voivat indusoida Th2-soluja ja epiteelisoluja tuottamaan tekijöitä, esimerkiksi IL-5:tä ja eotaksiineja, jotka houkuttelevat eosinofiilejä tulehduspaikalle ja lisäävät niiden toimintaa (37).

Hiirikokeissa on todettu, että vain samanlainen IL-4:n ja IL-13:n estäminen esti tyypin 2 sytokiini välittämän tulehduksen riittävän laajasti, jotta välttyttiin keuhkojen toiminnan heikkenemiseltä (38). Tässä hiirimallissa IL-4:n ja IL-13:n kaksoissalpaaminen dupilumabin avulla pysäytti eosinofiilien tunkeutumisen keuhkokudokseen vaikuttamatta verenkierron eosinofiileihin (38).

Dupilumabia on käytetty atooppisen ihotuman hoidossa vuodesta 2017. Lisäksi se on äskettäin saanut käyttöaiheekseen astman. Dupilumabi vähentää astman pahenemisvaiheita ja suun kautta otettavien glukokortikoidien tarvetta sekä parantaa keuhkojen toimintaa (39). Eosinofiilimäärien ohimenevää suurenemista ja pistoskohdan reaktioita havaittiin useammin dupilumabihoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla (39).

Vuonna 2019 dupilumabista tuli ensimmäinen monoklonaalinen vasta-aine, joka sai hyväksynnän kroonisen polypoottisen sivuontelotulehduksen hoitoon (3). Dupilumabi pienensi polyyppien kokoa sekä vähensi sivuonteloiden tulehdusmuutoksia ja nenäoireita lumelääkkeeseen verrattuna. Lisäksi se vähensi systeemisen glukokortikoidihoiton ja sivuonteloleikkausten tarvetta (40). Cochrane-kat-

sauksessa esitetään, että dupilumabin on osoitettu parantavan tautikohtaista elämänlaatua. Se saattaa myös parantaa yleistä elämänlaatua ja vähentää lisäleikkausten tarvetta (28). Vakavien haittapahtumien riskin lisääntymisestä ei ole viitteitä (28).

Silmän sidekalvotulehdus on yleisin dupilumabihoitoa saavien atooppista ihottumaa sairastavien potilaiden haittavaikutus. Astma- ja polyypipotilaiden osalta sidekalvotulehduksen ilmaantuvuus oli kuitenkin hyvin pieni, verrattavissa lumelääkkeeseen.

Hoitokäytännöt

Biologisen lääkkeen hoitopäätökset tehdään sairaaloissamme yleensä hoitokokouksessa, jossa käyttöaiheet, vasta-aiheet ja muut hoitovaihtoehdot käydään läpi hoidon kohdentamiseksi siitä parhaiten hyötyville. Myös lääkehoitoa seurataan erikoissairaanhoidossa, ja lääkityksen tarvetta arvioidaan vähintään kerran vuodessa. Lääkitystä jatketaan yleensä vähintään vuoden, harkinnan mukaan joidenkin vuosien ajan. Tutkimustietoa siitä, kuinka pitkään lääkehoitoa tulisi jatkaa, ei vielä ole kertynyt.

Astman ja kroonisen polypoottisen sivuontelotulehduksen hoidossa käytettävien biologisten lääkkeiden kustannukset ovat noin 1 000 €/kk. Kustannuksiin vaikuttavat muun muassa valmiste, annos, potilaan paino ja sairaalan yleisten hankintojen hintakilpailutus. Lääkkeiden hintalautakunta neuvottelee Kelan korvaamille valmisteille tukkuhinnan, joka katsotaan kohtuulliseksi lääkevalmisteesta saavutettavaan hyötyyn nähden.

Reslitsumabia lukuun ottamatta lääkkeet ovat itse annosteltavia. Tässä artikkelissa käsittelemämme itse annosteltavat lääkkeet ovat erillisselvityksellä rajoitetusti peruskorvattavia astman hoidossa. Kroonisen polypoottisen si-

TIETOLAATIKKO. Suomen Rinologiyhdistys on tehnyt toukokuussa 2021 suosituksen vaikean polypoottisen rinosinuiitin biologisen lääkehoidon kriteereistä (<https://www.rinologiyhdistys.fi/suositus-biologisesta-laakehoido/>).

Suosituksessa käydään läpi

- edellytykset hoidon arviolle
- hoidon kriteerit
- hoidon esteet
- kirjattavat asiat
- edeltävät tutkimukset ja seurantatutkimukset
- hoitovasteen arviointi.

vuontelotulehduksen hoidossa millään biologisella lääkkeellä ei toistaiseksi ole Kelan korvattavuutta, jolloin hoidon kustannukset jäävät sairaanhoitopiiriin maksettavaksi.

Lopuksi

Omalitsumabia, dupilumabia ja mepolitsumabia voidaan käyttää nykyisin sekä vaikean astman että vaikean kroonisen polypoottisen sivuontelotulehduksen hoitoon, reslitsumabia ja benralitsumabia taas vaikean astman hoitoon. Kaikista edellä mainituista on lisäksi osoitettu olevan hyötyä, jos potilaalla on sekä tyyppin 2 sytokiinien välittämään tulehdukseen liittyvä astma että krooninen sivuontelotulehdus.

Edellä mainittuja ja uusiakin monoklonaalisia vasta-aineita tutkitaan aktiivisesti kroonisten tulehduksellisten hengitystiesairauksien hoidossa. Tyyppin 2 sytokiinien välittämien sairauksien hoitoon kohdennettujen, nykyisin käytössä olevien biologisten lääkkeiden lisäksi on selvä tarve kehittää lääkkeitä myös tulehdustyyppiltään neutrofiilivaltaiseen vaikeaan astmaan ja pitkittyneeseen sivuontelotulehdukseen. ■

ANNINA LYLÄ, LT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

HUS, korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka
HUS, Iho- ja allergiasairaala
Helsingin yliopisto

ANU LAULAJAINEN-HONGISTO, LT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

HUS, korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka
Helsingin yliopisto

PAULA KAUPPI, LT, dosentti, osastonylilääkäri, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri
HUS, Sydän- ja keuhkokeskus
Helsingin yliopisto

SANNA TOPPILA-SALMI, LT, dosentti, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri
HUS, Iho- ja allergiasairaala
Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

1. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, *ym.* Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA 2LEN study. *Allergy* 2011;66:1216–23.
2. Toppila-Salmi S, Huhtala H, Karjalainen J, *ym.* Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2015;70:1112–20.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, *ym.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;58:1–464.
4. Global strategy for asthma management and prevention. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf.
5. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, *ym.* Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Prim* 2020;6:96.
6. Kotisalmi E, Hakulinen A, Mäkelä M, *ym.* A comparison of biologicals in the treatment of adults with severe asthma – real-life experiences. *Asthma Res Pract* 2020;6:2.
7. McCormick JP, Thompson HM, Cho DY, *ym.* Phenotypes in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:1–8.
8. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *NEJM* 2018;379:1060–70.
9. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, *ym.* Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD) – a EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2019;74:28–39.
10. Lylly A, Laulajainen-Hongisto A, Turpeinen H, *ym.* Factors affecting upper airway control of NSAID-exacerbated respiratory disease: a real-world study of 167 patients. *Immun Inflamm Dis* 2021;9:80–9.
11. Laulajainen-Hongisto A, Turpeinen H, Vento SI, *ym.* High discontinuation rates of peroral ASA treatment for CRSwNP: a real-world multicenter study of 171 N-ERD patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3565–74.
12. Kim C, Han J, Wu T, *ym.* Role of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: state of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164:57–66.
13. 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* 2018;5:1440868.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, *ym.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
15. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, *ym.* Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J* 2017;50:1701782.
16. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, *ym.* EAACI/IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015;70:727–54.
17. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, *ym.* Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018;12:1753466618810192.
18. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, *ym.* Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:527–30.
19. Novosad J, Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: where do we stand today? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2020;34:2058738420942386.
20. Normansell R, Walker S, Milan SJ, *ym.* Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
21. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, *ym.* Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:595–605.
22. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, *ym.* Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. *Front Physiol* 2019;10:1514.
23. Fainardi V, Pisi G, Chetta A. Mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. *Immunotherapy* 2016;8:27–34.
24. Pavord ID, Bleeker ER, Buhl R, *ym.* Response to mepolizumab treatment is sustained across 4-weekly dosing periods. *ERJ Open Res* 2020;6:00068–2020.
25. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, *ym.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355–66.
26. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, *ym.* Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024–1031.e14.
27. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, *ym.* Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989–95.e1-8.
28. Chong LY, Pirochchai P, Sharp S, *ym.* Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD013513.
29. Han JK, Bachert C, Fokkens W, *ym.* Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 16:S2213-2600(21)00097-7. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7. Epub ahead of print. PMID: 33872587.
30. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, *ym.* MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1344–53.e2.
31. Lommatzsch M, Marchewski H, Schwefel G, *ym.* Benralizumab strongly reduces blood basophils in severe eosinophilic asthma. *Clin Exp Allergy* 2020;50:1267–9.
32. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, *ym.* Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115–27.
33. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, *ym.* Real world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest* 2021;159:496–506.
34. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, *ym.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–66.
35. LaPorte SL, Joo ZS, Vaclavikova J, *ym.* Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 System. *Cell* 2008;132:259–72.
36. Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. *Ann Med* 2007;39:440–56.
37. Rosenber HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1303–10.
38. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, *ym.* Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Rα antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy* 2020;75:1188–204.
39. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, *ym.* Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475–85.
40. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, *ym.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638–50.

SIDONNAISUDET

Annina Lylly: Luentopalkkio (Viatriis)

Anu Laulajainen-Hongisto: Apuraha (Orionin Tutkimussäätiö)

Sanna Toppila-Salmi: Apuraha (GSK), konsultaatiopalkkio (AstraZeneca, ERT Novartis, Sanofi Pharma, Roche)

Paula Kauppi: Luento- tai asiantuntijapalkkio (Sanofi oy, Novartis, GSK, AstraZeneca)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri