

Johanna Mandelin, Saara Sillanpää ja Paula Kauppi

Biologiset lääkkeet eosinofiilisissä sairauksissa

Monoklonaalisia vasta-aineita on tutkittu ja käytetään eosinofiilisen astman, kroonisen polypoottisen rinosinuiitin, atooppisen ekseeman, kroonisen spontaanin urtikarian, eosinofiilisen granulomatoottisen polyangiitin (EGPA) sekä hypereosinofiilisen oireyhtymän hoidossa glukokortikoidien ohella tai niiden sijaan. Interleukiini 5:n (IL-5) vaikutusta estäviä ja eosinofiilien tuotantoa vähentäviä sekä eosinofiilien ja basofiilien elinikää lyhentäviä monoklonaalisia vasta-aineita ovat mepolitsumabi, reslitsumabi ja benralitsumabi. Dupilumabi estää IL-4- ja IL-13-signaalointia, tralokinumabi on monoklonaalinen IL-13-vasta-aine ja omalitsumabi IgE-vasta-aine. Viimeisin käyttöaiheen saanut astman hoitoon tarkoitettu biologinen lääke on tsetsepelumabi, joka tehoaa sekä eosinofiiliseen että ei-eosinofiiliseen astmaan.

Sekä veren että kudosten eosinofilia on yhdistetty useaan eri sairauteen, kuten eosinofiiliseen astmaan, krooniseen polypoottiseen rinosinuiittiin, atooppiseen ekseemaan, urtikariaan, EGPA:han, eosinofiiliseen pneumoniaan sekä hypereosinofiiliseen oireyhtymään. IL-5 on tarpeen luuytimen eosinofiilien erilaistumisessa ja kypsymisessä, eosinofiilien migraatiossa kudoksiin sekä apoptoosin eli ohjelmoituneen solukuoleman estämisessä (1). Siten tutkimukset ovatkin kohdistuneet erityisesti IL-5-vasta-aineisiin mahdollisina eosinofiilisten tulehduksellisten sairauksien hoitokeinona. Tässä artikkelissa käsittelemme edellä mainittujen sairauksien hoitoa uusilla eosinofiileihin ja tyypin 2 tulehduksen välittäjäaineisiin kohdistuvilla biologisilla lääkkeillä. Tyypin 2 tulehduksella viitataan Th2-tyyppisten auttaja-T-solujen käynnistämään allergistyyppiseen immuunireaktioon.

Kliinisessä käytössä olevat lääkkeet

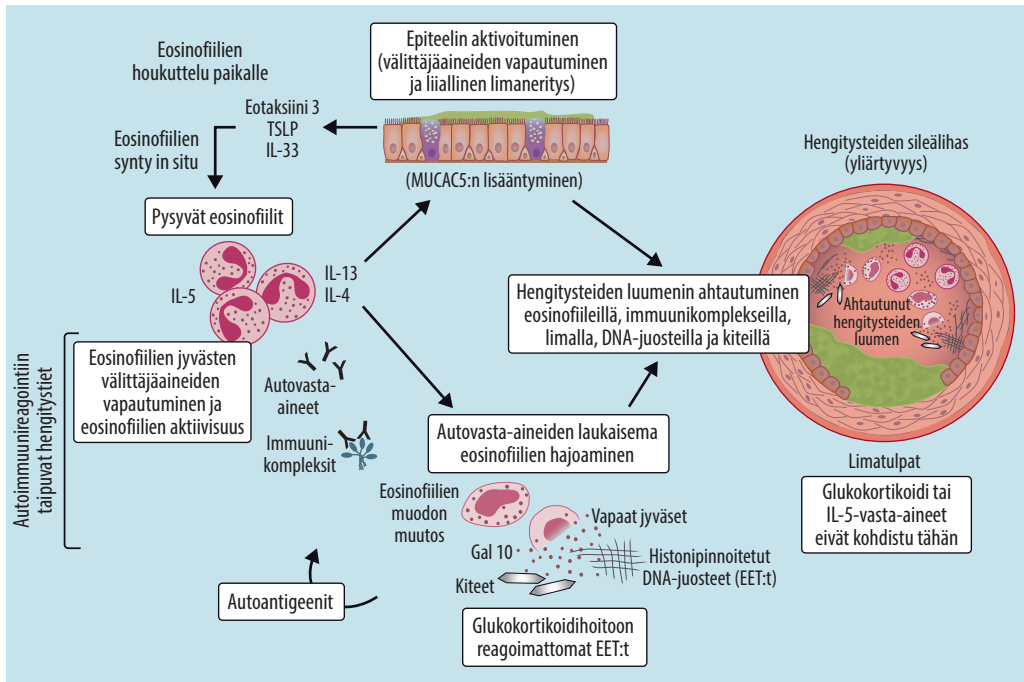
Mepolitsumabi ja reslitsumabi ovat humanisoituja monoklonaalisia IL-5-vasta-aineita, benralitsumabi on IL-5-reseptorin alfa- ja gamma-subyöyryyden vasta-aine. Nämä estävät IL-5:n sitoutumisen eosinofiilien ja basofiilien pinnan IL-5-reseptoriin pysäyttäen signaaloinnin ja siten

vähentäen eosinofiilien tuotantoa ja lyhentäen eosinofiilien ja basofiilien elinikää. Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää IL-4- ja IL-13-signaalointia IL-4R α / γ c- ja IL-4R α /13R α -reseptorien välityksellä. Tralokinumabi on monoklonaalinen IL-13-vasta-aine. Nämä signaalireitit johtavat tyypin 2 tulehduksen välittäjäaineiden vähenemiseen.

Omalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgE-vasta-aine, joka estää vapaan IgE:n sitoutumista basofiilien ja syöttösolujen suuren affiniteetin IgE-reseptoreihin ja siten vähentää veren ja kudosten eosinofiliaa sekä tyypin 2 tulehduksen välittäjäaineita. Tsetsepelumabi on kateenkorvan strooman lymfopoieettiin (TSLP) vasta-aine, joka estää IL-5- ja IL-13-signaalointia sekä veren ja kudoksen eosinofiliaa. TSLP vaikuttaa B-soluihin ja dendriittisolujen kautta T-soluihin (CD4- ja CD8-T-solut) sekä edelleen eosinofiileihin, syöttösoluihin ja basofiileihin (2).

Astma

Eosinofiiliseen astmaan liittyvät keuhkoputken limakalvon eosinofiilinen tulehdus sekä tyvi- ja sileän lihaskerroksen paksuneminen. Osaan liittyy allergia, mutta sekä keuhkojen että veren eosinofiliaa voi astmassa esiintyä il-



KUVA 1. Astman klinisiä ilmenimiä (eosinophilien ilmeneminen, hengitysteiden limatulpat ja hengitysteiden yliäertyvyys) ylläpitävät autoimmuunimekanismit hengitysteiden eosinofiliassa (31).

EET:t = histonien peittämät DNA-juosteet (histone coated DNA traps); GAL-10 = galektiini 10; IL = interleukiini; MUCAC5 = musiniiproteiini 5; TSLP = kateenkorvan strooman lymfopoietiini (thymic stromal lymphopoetin)

man allergiaakin (3). Vaikeaan astmaan liittyy runsaasti astmaoireita ja pahenemisvaiheita maksimaalisesta inhaloitavasta lääkityksestä, hyvästä hoitoon sitoutumisesta sekä tupakoimattomuudesta huolimatta.

Kaikki eosinofiliasta tulehdusta vähentävät lääkkeet vähentävät eosinofilisen astman pahenemisvaiheita, vähentävät glukokortikoidilääkityksen tarvetta sekä kuureina että ylläpitohoitona ja parantavat astman hallintaa ja elämänlaatua; vaikutus keuhkojen toimintaan uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV_1) -arvolla mitattuna on kuitenkin niukka (4). IL-5- ja IL-5R-vasta-aineet sekä IL-4R- ja IL-13R-vasta-aineet tulivat laajempaan kliniseen käyttöön vaikean eosinofilisen astman käyttöaiheen myötä (KUVA 1 ja TAULUKKO) (4,5). Näitä ennen käytössä on ollut biologisista lääkkeistä omalizumabi vaikean allergisen astman hoitoon.

Dupilumabia on tutkittu myös eosinofilisen vaikean astman hoidossa. Lääke annetaan kahden viikon välein. Astmaan liittyvissä tutkimuksissa astman pahenemisvaiheita oli puolet

vähemmän aktiivihoitoryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, ja tulos oli selvempi aktiivihoitoryhmän eduksi, jos veren eosinofiliämäärä oli alkutilanteessa $0,3 \times 10^9/l$ tai enemmän. Dupilumabilla on tutkimuksissa saatu myös merkitsevä keuhkojen toiminnan paraneminen FEV_1 -arvolla mitattuna (6). Paradoksaalisesti verieosinofiliaa esiintyi 4,1 %:lla dupilumabiryhmän potilaista hoidon aloittamisen jälkeen ja 0,6 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

Viimeisin vaikean astman hoitoon tuotu biologinen lääke tetsepelumabi on vähentänyt sekä oireita että pahenemisvaiheita (7). TSLP assosioituu hengitysteiden obstruktion, sairauden vaikeusasteeseen ja glukokortikoidiresistenssiin; tetsepelumabi on TSLP-vasta-aine. Tetsepelumabi vähentää pahenemisvaiheita riippumatta alkutilanteen eosinofiliämäärästä tai uloshengityksen typpioksidipitoisuudesta (7).

EGPA

EGPA, jota aiemmin nimitettiin Churg–Straussin oireyhtymäksi, on harvinainen useamman

TAULUKKO. Biologiset lääkkeet, niiden immunologinen vaikutuskohde, hyväksytyt käyttöaiheet ja annokset.

Lääke	Vaikutuskohde	Käyttöaihe	Aikuisten annos (kaikki ihon alle annettuna)
Benralitsumabi	IL-5R-vasta-aine	Vaikea eosinofiilinen astma	30 mg kahdesti neljän viikon välein ja sen jälkeen kahdeksan viikon välein
Mepolitsumabi	IL-5-vasta-aine	Vaikea eosinofiilinen astma, EGPA, HES, krooninen polypoottinen rinosinuiitti	Astma ja rinosinuiitti: 100 mg neljän viikon välein EGPA tai HES: 300 mg neljän viikon välein
Reslitsumabi	IL-5-vasta-aine	Vaikea eosinofiilinen astma	Astma: 3 mg/painokg
Tetsepelumabi	TSLP-vasta-aine	Vaikea astma	Astma: 210 mg neljän viikon välein
Dupilumabi	IL-4R/IL-13R-vasta-aine	Vaikea eosinofiilinen astma, krooninen polypoottinen rinosinuiitti, keskivaikea tai vaikea atooppinen ekseema, eosinofiilinen esofagiitti	Astma: aloitusannos 400 mg ja sen jälkeen 200 mg kahden viikon välein Rinosinuiitti: 300 mg kahden viikon välein Ihottuma: 600 mg:n aloitusannos ja sen jälkeen 300 mg kahden viikon välein Esofagiitti: 300 mg kerran viikossa
Tralokinumabi	IL-13-vasta-aine	Keskivaikea tai vaikea atooppinen ekseema	600 mg:n aloitusannos ja sen jälkeen 300 mg kahden viikon välein
Omalitsumabi	IgE-vasta-aine	Vaikea allerginen astma, krooninen polypoottinen rinosinuiitti, vaikea krooninen spontaani urtikaria	Astma ja rinosinuiitti: annos määrätty painon ja seerumin IgE-pitoisuuden mukaan Urtikaria: 300 mg neljän viikon välein

EGPA = eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti; HES = hypereosinofiilinen oireyhtymä; IgE = immunoglobuliini E; IL = interleukiini; TSLP = kateenkorvan strooman lymfopoietiini (thymic stromal lymphopietin)

elimen eosinofiilinen nekrotisoiva vaskuliitti. Tavallisia löydöksiä ovat astma ja krooninen rinosinuiitti, veren ja kudosten eosinofilia sekä verisuonitulehdus histologisena löydöksenä (8). Eosinofiilinen tulehdus voi olla keuhkojen lisäksi muun muassa sydämessä tai maha-suolikanavassa. Ensilinjan hoitona käytetään glukokortikoideja, ja niiden ohella ylläpitohoitona muita immunosuppressiivisia lääkkeitä.

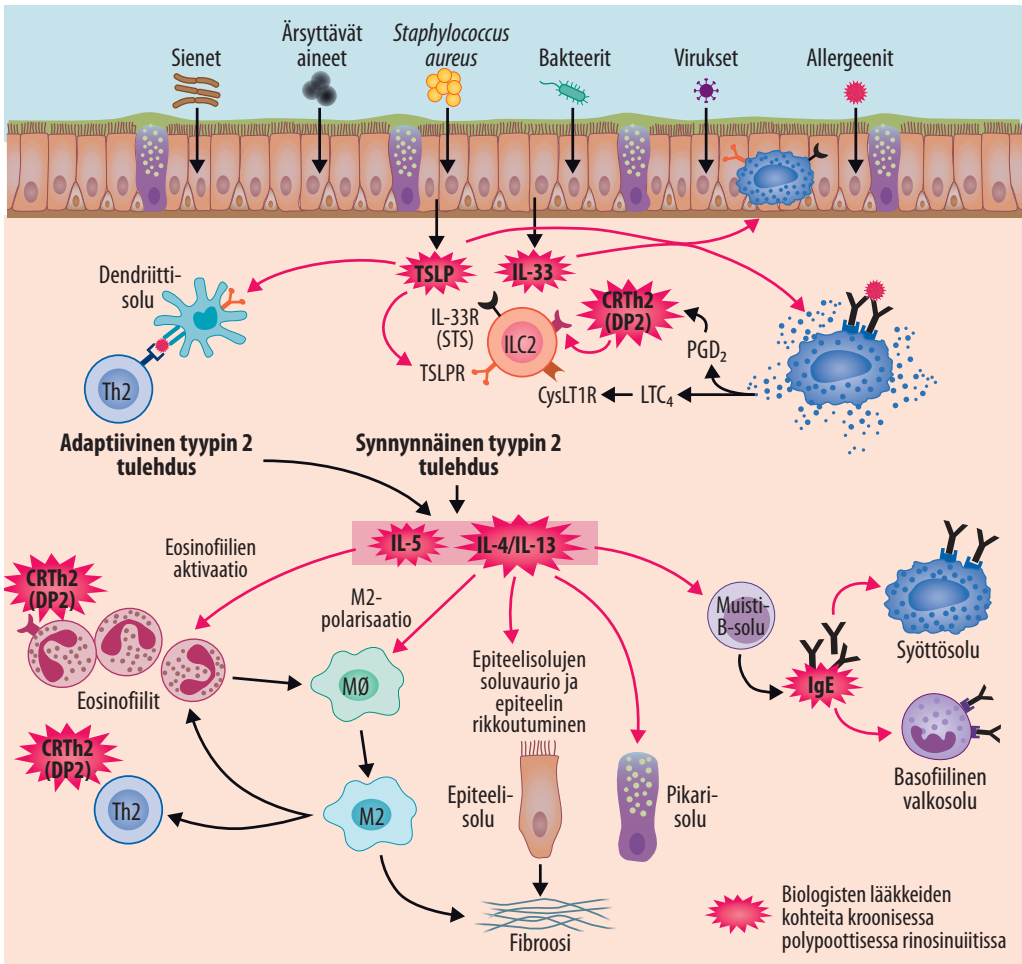
Sekä mepolitsumabia että benralitsumabia on tutkittu EGPA:n hoidossa, ja mepolitsumabille tämä on virallinen käyttöaihe. Kolmannen vaiheen tutkimuksissa mepolitsumabia on annettu 300 mg:n annoksena neljän viikon välein aikuispotilaille uusiutuvan taikka jäänösoireisen tai -löydöksisen EGPA:n hoitoon (8). Potilailla on ollut käytössään prednisoloni (7,5–50 mg) tai muu immunosuppressiivinen hoito. Vastaavasti benralitsumabiannos on ollut 30 mg kolme kertaa neljän viikon välein ja sen jälkeen kahdeksan viikon välein (9).

Eurooppalaisen EGPA-tutkimusryhmän tutkimuksessa arvioitiin rituksimabin (CD-20-vasta-aine), mepolitsumabin ja omalitsumabin tehoa 147 EGPA-potilaan hoidossa (10). Potilaista 63 sai rituksimabia, 51 mepolitsumabia ja 33 omalitsumabia. Rituksimabia

saaneiden ryhmässä remissio todettiin 49 %:lla potilaista, osittainen hoitovaste 24 %:lla, ilman hoitovastetta jäi 24 % ja hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 3 %:lla potilaista. Mepolitsumabiryhmässä vastaava remissio todettiin 78 %:lla potilaista, osittainen hoitovaste 10 %:lla, ilman hoitovastetta jäi 8 % ja hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 4 %:lla (10). Vastaavat osuudet omalitsumabiryhmässä olivat 15 %, 33 %, 48 % ja 4 %. Remission oli saavuttanut 12 kuukauden kuluttua pienemmän mepolitsumabiannoksen (100 mg ihon alle neljän viikon välein) saaneista 76 % ja suuremman annoksen (300 mg neljän viikon välein) saaneista 82 %. Aikuisten EGPA:n hoitoon hyväksytyt mepolitsumabiannokset on 300 mg neljän viikon välein, lasten annos on ikä- ja painoriippuvainen.

Hyper eosinofiilinen oireyhtymä

Hyper eosinofiiliselle oireyhtymälle (HES) ominaisia ovat veren ja kudosten eosinofilian lisäksi eri elinlöydökset, kuten ihon, keuhkojen, maha-suolikanavan ja verenkiertoelinten löydökset. Jos kyseessä on FIP1L1-PDGFRΑ-mutaatiopositiivinen (FIP-like-1-platelet-derived



KUVA 2. Kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoidon kohteet (32). Punaiset tähdet korostavat biologisten lääkkeiden tai uusien vaikuttavien aineiden vaikutuskohteita. Käytössä olevista lääkeaineista dupilumabi estää IL-4- ja IL-3-välittäjäaineiden, mepolitsumabi IL-5:n ja omalizumabi IgE:n välittämiä reaktioita tyyppin 2 tulehduksessa. CRTh2 = chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells; CysLT1R = kysteiniileukotrieni 1-reseptori; IL-33R = interleukiini 33 -reseptori; LTC4 = leukotrieni C4; mDC = myeloinen dendriittisolu; PGD2 = prostaglandiini-D2-reseptori; Th2 = tyyppin 2 lymfosyytti; TSLP = kateenkorvan strooman lymfopoietiini (thymic stromal lymphopoietin)

growth factor receptor) HES, hoidoksi käytetään imatinibia. Muuten hoitona käytetään glukokortikoideja ja muita immunosuppressiivisia lääkkeitä.

IL-5-vasta-aineista mepolitsumabi on hyväksytty HES:n hoitoon. FIP1L1-PDGFR-mutaationegatiivisille potilaille, joiden veren eosinofiilimäärä oli ollut arviointivaiheessa vähintään $1 \times 10^9/l$ ja joilla oli ollut vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien 12 kuukauden aikana, hoidoksi käytettiin kolmannen vaiheen tutkimusasetelmassa annosta 300 mg

neljän viikon välein (11). Mepolitsumabihoito puolitti pahenemisvaiheita sairastaneiden potilaiden määrän.

Myös pidempiä HES:n hoitokertoja on raportoitu. Yhdentoista vuoden ja 231 potilaan seuranta tutkimuksessa 61 potilasta sai mepolitsumabia yli neljän vuoden ajan ja mediaanihoitoaika oli 30 kuukautta (12). Potilasta 23 % sai haittavaikutuksia, joista yleisimmät olivat heikotus, päänsärky, kutina, pahoinvointi, periferiset turvotukset ja ihottuma. Viiden potilaan haittavaikutukset arvioitiin mahdollisesti

hoitoon liittyviksi ja 13 potilaan haittavaikutukset johtivat kuolemaan.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti on kroonisen rinosinuiitin alatyyppejä, jonka taustalla on useimmiten tyypin 2 tulehdus, jolle tyypillistä on eosinofiilinen tulehdus limakalvolla, veren eosinofilia tai kohonnut seerumin IgE-pitoisuus. Kroonisessa polypoottisessa rinosinuiitissa oireina esiintyy tulehduksen ja polyyppien kasvun myötä pitkäkestoista nenäntukkoisuutta, liman valumista ja nuhaa, hajuainin heikkenemistä ja kasvojen paineoireita. Konservatiivinen hoito perustuu säännölliseen nenästeroidisuihkeen käyttöön ja nenäontelon keittosuolaliuoshuuhteluihin. Usein potilaat tarvitsevat myös kirurgista hoitoa, ja pahene-misvaiheita voidaan hoitaa glukokortikoidi- tai antibioottikuurilla.

Säännöllisestä konservatiivisesta hoidosta ja leikkaushoidosta huolimatta taudin uusiutuminen on kohtalaisen yleistä, ja vaikeampaa tautimuotoa esiintyy etenkin potilailla, joilla on samanaikainen astma ja tulehduskipulääkkeiden pahentama hengitystiesairaus (NSAID-exacerbated respiratory disease, NERD). Eosinofilia, astma, NERD ja tablettimuotoisten glukokortikoidien käyttö lisäävät taudin uusiutumisen riskiä kirurgian jälkeen, ja kymmenen vuoden seurannan aikana uusintaleikkaukseen joutui 25 % potilaista (13).

Biologisilla lääkkeillä on saatu hyviä vastauksia vaikeista kroonisista polypoottisista rinosinuiitista sairastavien potilaiden hoidossa, ja erilaiset biologiset lääkkeet vaikuttavat eri mekanismeilla tyypin 2 tulehduksesta hillitsevästi (**KUVA 2**). Dupilumabin on todettu selvästi vähentävän vaikeaa tautimuotoa sairastavien potilaiden endoskooppisesti havaittavaa nenän polyyppimassaa ja sivuonteloiden tietokonetomografialla havaittavia tautimuutoksia (14). Dupilumabi paransi myös potilaiden hajuainin ja elämänlaatua sekä vähensi nenän tukkoisuutta ja tablettimuotoisten glukokortikoidikuurien ja uusintaleikkauksen tarvetta merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen (14).

Potilasaineisto koostui potilaista, joiden tauti ei ollut hallinnassa huolimatta säännöllisestä glukokortikoidisuihkehoidosta ja -tablettikuurista tai leikkaushoidosta.

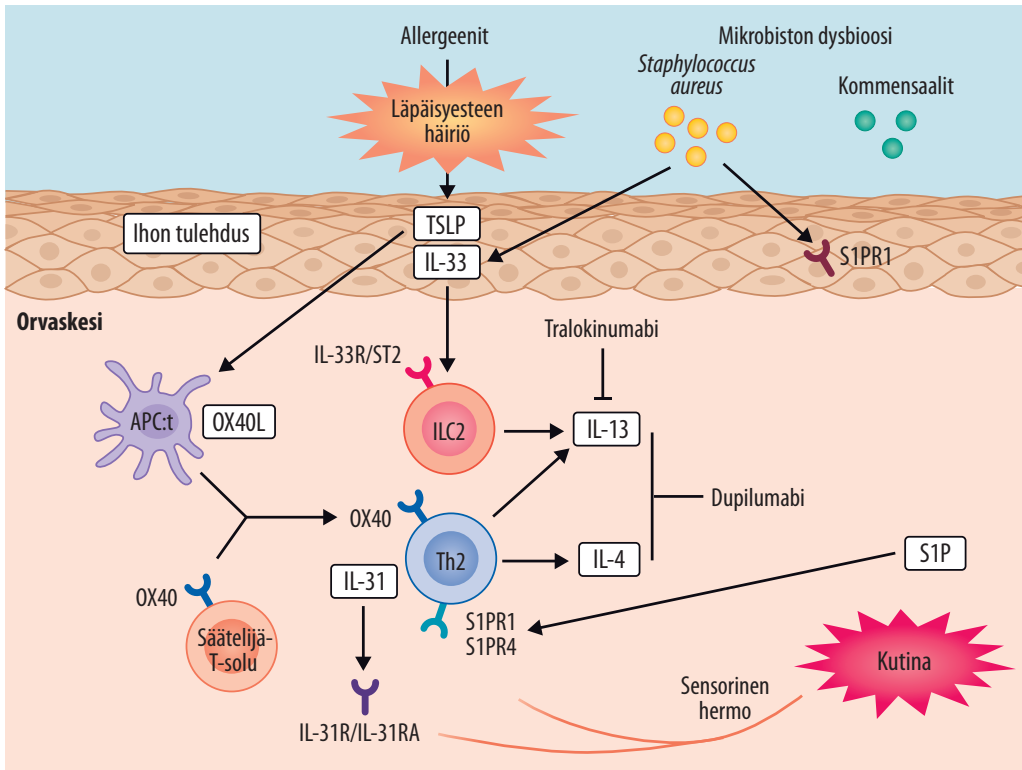
Mepolitsumabia tutkittiin vaikeaoireisten vähentämisen kertaalleen leikattujen potilaiden hoidossa, ja polyyppien koon todettiin pienenevän ja oireiden vaikeuden vähenevän VAS-asteikolla mitattuna merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (15). Toisessa tutkimuksessa todettiin, että mepolitsumabi vähensi kirurgisen hoidon tarvetta ja paransi kirurgisen hoidon tarpeessa olevien vaikeaoireisten potilaiden elämänlaatua (16).

Omalitsumabi vähensi nenän polyyppimassaa ja nenän tukkoisuuspisteitä sekä paransi potilaiden elämänlaatua lumehoidon verrattuna (17). Kaikilla tutkimuspotilailla oli käytössään säännöllinen paikallishoito, ja 59 % heistä oli aiemmin leikattu ja alle kolmasosa oli käyttänyt glukokortikoidikuurin edeltävän vuoden aikana (17). Omalitsumabin tarkka mekanismi nimenomaan kroonisessa polypoottisessa rinosinuiitissa on epäselvä.

Suomen Rinologiyhdistys on määritellyt kansalliset biologisen lääkehoidon kriteerit, joiden tulisi täyttyä, kun biologista lääkitystä harkitaan vaikeaoireista kroonisista polypoottisista rinosinuiitista sairastaville potilaille. Lääke valitaan usein yhteistyössä keuhkolääkärin kanssa niin, että astmatilanne huomioidaan. Erilaisten kliinisten biomerkkiaineiden, kuten FeNO-pitoisuuden, (ulo hengityksen typpioksidipitoisuuden) seerumin IgE-pitoisuuden ja eosinofiilipitoisuuden avulla voidaan ohjata lääkehoidon valintaa. Dupilumabilla, mepolitsumabilla ja omalitsumabilla on hyväksytty käyttöaihe kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoitoon, mutta Kela-korvattavuus siihen on vain dupilumabilla ja mepolitsumabilla. Tutkimustuloksia, joissa vertailtaisiin eri biologisten lääkkeiden tehoa keskenään, ei ole vielä julkaistu, mutta tutkimuksia on käynnissä ja uutta tietoa saadaan koko ajan lisää.

Atooppinen ihottuma

Atooppinen ihottuma on yleinen tulehduksellinen ihosairaus, johon usein liittyvät herkisty-



KUVA 3. Atooppisen dermatiitin patogeneesi ja siihen kohdistettuja hoitoja (33). Häiriintynyt epidermaalinen suoja ja mikrobiston dysbioosi indusoivat tulehdusta lisäävien välittäjäaineiden tuotantoa. Keratinosyyttien tuottamat kateenkorvan strooman lymfopoietiini (TSLP) ja interleukiini 33 (IL-33) lisäävät tyypin 2 tulehduskelista vastetta ja aktivoivat Th2-soluja ja ILC2-soluja (group 2 innate lymphoid cells). Nämä tuottavat sytokiineja IL-4 ja IL-13. OX40L:n ja OX40:n sitoutuminen edesauttaa Th2-vastetta. IL-31 on kutinaan liittyvä T-solujen sytokiini. IL-31 välittää kutinan tunteen IL-31-reseptorin kautta perifeerisissä hermosoluissa. Lipidinvälittäjäaine S1P säätelee eri solujen aktiivisuutta kuten solukasvua, erilaistumista, apoptoosia, migraatiota, tulehdusta, aineenvaihduntaa ja verisuonikasvua S1P-reseptorin (S1PR) kautta.

minen ympäristön allergeeneille ja allerginen astma. Potilailla esiintyy yleisesti seerumin kokonais-IgE-pitoisuuden suurenemista ja veren eosinofiliaa, jotka korreloivat taudin vaikeusasteeseen (18).

Atooppisen ihottuman monitekijäisessä patogeneesissä keskeisiä ovat ihon heikentynyt läpäisyeste ja ihotulehdus, jossa akuutissa vaiheessa Th2-solut ja tyypin 2 luontaiset lymfositit sekä näiden tuottamat interleukiinit, kuten IL-4, IL-5, IL-13 ja IL-31 ovat merkittävässä osassa (KUVA 3). Tyypin 2 tulehdussytokiinit IL-4 ja IL-13 myötävaikuttavat muun muassa ihon läpäisyesteen heikkenemiseen, B-solujen IgE-luokkavaihtoon sekä eosinofiilien kudostekrytointiin (19).

Dupilumabi on hyväksytty kuuden kuukauden iästä alkaen keskivaikean/vaikean atooppisen

ihottuman hoitoon. Kahdessa satunnais- ja lumekontrolloidussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa selvitettiin dupilumabin tehoa keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoidossa (20,21). Potilaita hoidettiin ihon alle annettavalla dupilumabilla 300 mg:n annoksella viikon tai kahden viikon välein tai lumelääkkeellä 16 viikon ajan. Hoitovastetta arvioitiin muun muassa EASI-mittarilla (Eczema Area and Severity Index), jossa sekä viikon että kahden viikon välein dupilumabilla hoidettujen potilaiden pistemäärä pieneni keskimäärin 67–72 % ja lumelääkkeellä hoidettujen 31–38 % ($p < 0,001$ kaikissa lumelääkevertailuissa).

Haittavaikutuksista pistospaikkareaktiot ja konjunktiviitti olivat dupilumabiryhmässä yleisempiä kuin lumelääkeryhmässä (20). Hoi-

Ydinasiat

- ▶ Tyypin 2 tulehduksenvälittäjäaineisiin ja erityisesti eosinofiileihin kohdistuvat biologiset lääkkeet on tarkoitettu lisähoidoksi, kun tavanomainen lääkehoito ei riitä ja tauti on aktiivinen.
- ▶ Kaikkia tässä artikkelissa kuvattuja lääkkeitä voidaan käyttää vaikean astman hoitoon ja dupilumabia, mepolitsumabia ja omalitsumabia kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoitoon.
- ▶ Atooppisen ekseeman ja urtikarian hoitovaihtoehdot ovat dupilumabi, tralokinumabi ja omalitsumabi.
- ▶ EGPA:n ja hypereosinofilisen oireyhtymän hoitoon käytetään mepolitsumabia, eosinofilisen esofagiitin hoitoon dupilumabia.

toivasteen pysyvyyttä on osoitettu vuoden kestäneessä satunnaistetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (21). Pienellä osalla dupilumabihoitoa saaneista potilaista on todettu ohimenevää veren eosinofiliaa, joka kuitenkin on ollut vaikeaa vain alle 1 %:ssa tapauksista. Tämän mekanismiksi on ehdotettu, että dupilumabi estää eosinofilien siirtymisen verestä tulehtuneisiin kudoksiin (22).

Tralokinumabi on hyväksytty aikuisten keskivaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon. Lääkkeellä ei kuitenkaan vielä ole korvattavuutta atooppisen ihottuman hoidossa eikä muita käyttöaiheita. Keskivaikean tai vaikean astman hoidossa tralokinumabi ei vaikuttanut merkittävästi bronkiaaliseen, veren tai yskösten eosinofiliseen tulehdukseen verrattuna lumelääkkeeseen, eli IL-13:n osuus alahengitysteiden eosinofilisessa tulehduksessa ei ilmeisesti ole merkittävä (23).

Krooninen spontaani urtikaria

Kroonisessa spontaanissa urtikariassa syöttösolut ja niiden aktivaatio suuren affiniteetin IgE-reseptoreiden kautta ovat keskeisiä taudin patogeneesissä. Urtikarialeesioiden histopato-

logisissa tutkimuksissa on syöttösolujen lisäksi löytenyt eosinofiileja ja lymfosyyttejä sekä vähäisemmässä määrin muita soluja kuten neutrofiileja ja basofiileja. Eosinofilien degranulaatiota on voitu osoittaa aktiivisessa kroonisessa urtikariassa (24). Urtikariapotilailla voi toisaalta esiintyä veren eosinopeniaa, joka korreloi vaikeampaan taudinkuvaan ja huonompaan hoitovasteeseen (25).

Omalitsumabi on hyväksytty vaikean kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon 12 vuotta täyttäneille potilaille (**TAULUKKO**). Kolmannen vaiheen satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 12 viikon ajan neljän viikon välein 300 mg omalitsumabia ihon alle saaneista potilaista hyvän hoitovasteen (urtikarian aktiivisuuspisteet seitsemän päivän ajalta, UAS7-pistemäärä enintään 6) saavutti 52 % omalitsumabilla vs 11 % lumelääkkeellä hoidetuista ($p < 0,0001$). Täydellisen hoitovasteen (UAS7 = 0) saavutti 36 % omalitsumabilla ja 8,8 % lumelääkkeellä hoidetuista. Omalitsumabiryhmässä esiintyi numeerisesti enemmän päänsärkyä ja pistospaikkareaktioita kuin lumelääkeryhmässä (26).

Muita systeemisiä eosinofilisia sairauksia

Eosinofilisen esofagiitin lääkehoitona käytetään alkuvaiheessa systeemistä ja ylläpitovaiheessa paikallista glukokortikoidihoitoa (27). Mahdollinen ruoka-allergia ja välttämisruokavalion (eliminaatiodieetti) tarve selvitetään; sairaus voi olla vaikea ja johtaa toistuviin ruokatorven dilataatioihin. Biologisista lääkkeistä dupilumabi on vastikään hyväksytty myös eosinofilisen esofagiitin hoitoon. Hoidolla saavutettiin 24 viikon kuluessa sekä oireiden väheneminen että histologinen paraneminen (28).

Eosinofiilinen pneumonia ja allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi (ABPA) ovat sairauksia, joille ovat ominaisia yskä-, limaisuus- ja lämpöilyoireiden ohella vaihtelevat keuhkoinfiltraatit, eosinofilia sekä verinäytteissä että BAL-näytteissä (bronkoalveolaarinen huuhtelu). ABPA:lle ominaisia ovat myös suurentunut kokonais-IgE-pitoisuus ja positiiviset IgE-vasta-ainelöydökset tai As-

pergillus fumigatus -ihopistokoelöydökset. Eosinofiilista pneumoniaa hoidetaan primaarisesti systeemisillä glukokortikoideilla, ja tapausselostuksissa tai -sarjoissa on julkaistu hyviä tuloksia myös mepolitsumabista (29). ABPA:ta hoidetaan systeemisellä sienilääkityksellä ja glukokortikoideilla, ja omalitsumabista, mepolitsumabista ja dupilumabista on tässäkin yhteydessä julkaistu lupaavia tuloksia (29,30).

Lopuksi

Biologiset lääkkeet ovat muuttaneet eosinofiilisten ylä- ja alahengitystie-, keuhko- sekä iho-sairauksien hoitoa. Lääkkeet ovat kalliita, joten

tavanomainen hoito on edelleen ensisijainen ja biologisten lääkkeiden käyttämistä lisälääkityksenä harkitaan vain kaikkein hoitoresistenteimmässä tilanteissa. Lisätietoa hoidon optimaalisesta pituudesta ja toisaalta biologisten hoitojen tehosta relapsien yhteydessä ja lääkityksen uudelleen aloituksessa sekä mahdollisista haittavaikutuksista tarvitaan edelleen. Tulevaisuudessa tutkimustiedon lisääntyessä ja kliiniseen käyttöön soveltuviin biomerkkiaineiden kehittymisen myötä vaikeaa tautimuotoa sairastavien potilaiden hoitoa voidaan suunnitella yksilöllisesti ja hoitaa useampi tulehduksellinen sairaus samanaikaisesti. ■

JOHANNA MANDELIN, LT, erikoislääkäri, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri

HUS, iho- ja allergiasairaala, ihotaudit ja allergologia

SAARA SILLANPÄÄ, LT, erikoislääkäri, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

Tays, korva-, nenä- ja kurkkutaudit

PAULA KAUPPI, dosentti, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, ylilääkäri

HUS Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairaudet ja allergologia

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Johanna Mandelin: Apuraha (CRST Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Leo Pharma, Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sidekick, Takeda, UCB Pharma), luottamustoimet (ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis) hallituksen jäsen, Suomen allergologi- ja immunologiyhdistyksen (SAIY) hallituksen jäsen), hankkeet (Atooppisen ekseeman Käypä hoito -työryhmä), muut sidonnaisuudet (kliiniset lääke- ja rekisteritutkimukset: Sanofi, Amgen)

Saara Sillanpää: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (GSK, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (ALK, Medtronic), muut sidonnaisuudet (Sanofi)

Paula Kauppi: Apuraha (Theravance Biopharma), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Swedish Orphan Biovitrum, Potilasvahinkovakuutusyhtiö), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Respiratory Academy), luottamustoimet (Suomen Tuberkuloosin vastustamisyhdistyksen säätiön apurahatoimikunta, SKLY)

KIRJALLISUUTTA

1. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. *Discov Med* 2012;13:305–12.
2. Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol* 2023;23:24–37.
3. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, ym. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1509–18.
4. Agache I, Beltran J, Akdis C, ym. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75:1023–42.
5. 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.
6. Castro M, Corren J, Pavord ID, ym. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
7. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, ym. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800–9.
8. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, ym. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2170–7.
9. Guntur VP, Manka LA, Denson JL, ym. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1186–93.
10. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, ym. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a european collaborative study. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:498–503.
11. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, ym. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1397–405.
12. Duncan EA, Ortega H, Gleich G, ym. Observational experience describing the use of mepolizumab in patients with hypereosinophilic syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2015;191:A1365.
13. Penttilä E, Sillanpää S, Vento SI, ym. Eosinophilia, asthma, NERD and the use of oral corticosteroids predict uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps after surgery. *Asian Pac J Allergy Immunol*, julkaistu verkossa 5.9.2021. DOI:10.12932/AP-310321-1102.
14. 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.
15. 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;9:1141–53.
16. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, ym. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*,

- julkaistu verkossa 4.7.2017. DOI:10.1016/j.jaci.2017.05.044.
17. 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.
 18. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, ym. Biomarkers in atopic dermatitis – a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1174–90.
 19. Puar N, Chovatiya R, Paller A. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:21–31.
 20. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, ym. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335–48.
 21. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, ym. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287–303.
 22. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, ym. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol* 2020;182:1120–35.
 23. 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* 2018;6:499–510.
 24. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, ym. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1510–6.
 25. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, ym. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, julkaistu verkossa 28.8.2019. DOI:10.1016/j.jaip.2019.08.025.
 26. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, ym. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:925.
 27. Hirano I, Furuta GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:840–51.
 28. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, ym. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2022;387:2317–30.
 29. Eldaabossi SAM, Awad A, Anshasi N. Mepolizumab and dupilumab as a replacement to systemic glucocorticoids for the treatment of chronic eosinophilic pneumonia and allergic bronchopulmonary aspergillosis - case series, Almoosa specialist hospital. *Respir Med Case Rep* 2021;34:101520.
 30. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, ym. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:192–9.
 31. Venegas Garrido C, Mukherjee M, Bhalla A, ym. Airway autoimmunity, asthma exacerbations, and response to biologics. *Clin Exp Allergy* 2022;52:1365–78.
 32. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:326–32.
 33. Yamamura K, Nakahara T. The dawn of a new era in atopic dermatitis treatment. *J Clin Med* 2022;11:6145.