

**Lauri Lehtimäki**  
dosentti, professori  
Tays allergiakeskus ja  
Tampereen yliopisto

**Jussi Karjalainen**  
dosentti, ylilääkäri  
Tays allergiakeskus

**Emma Genberg**  
LL, erikoistuva lääkäri  
Hus Sydän-keuhkokeskus,  
keuhkosairaudet

**Maritta Kilpeläinen**  
dosentti, vs. ylilääkäri  
Tyks, keuhkosairauksien  
vastuualue

**Paula Kauppi**  
dosentti, vs. ylilääkäri  
Hus Sydän-keuhkokeskus,  
keuhkosairaudet

# Vaikean astman biologiset lääkkeet: milloin käytän, miten valitsen

- Tyypin 2 tulehdukseen liittyvän vaikean allergisen eosinofiilisen astman ja ei-allergisen eosinofiilisen astman hoitoon sekä eosinofiasta riippumattoman vaikean astman hoitoon on kehitetty tulehduksen välittäjäaineiden estäviä biologisia lääkkeitä.
- Biologisen lääkityksen aloittaminen vaikeaan astmaan edellyttää tulehdustyyppin määrittämistä.
- Biologisilla lääkehoidoilla voidaan ennen kaikkea vähentää astman pahenemisvaiheita ja suun kautta otettavan glukokortikoidin tarvetta sekä glukokortikoidien runsaan käytön haittoja.

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2021. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- 2 Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716–25.
- 3 Erjefält JS. Unravelling the complexity of tissue inflammation in uncontrolled and severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25(1):79–86.
- 4 Egholm C, Heeb LEM, Impellizzeri D, Boyman O. The regulatory effects of interleukin-4 receptor signaling on neutrophils in type 2 immune responses. *Front Immunol* 2019;10:2507.
- 5 Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J ym. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):9. doi: 10.1186/s12890-019-1040-2
- 6 Lehtimäki L, Karjalainen J. Erikoissairaanhoidon rooli astman diagnostiikassa ja hoidossa. *Duodecim* 2019;138(18):1779–86.

## Viittaus:

Suom Lääkäril 2023;78:e34648



**ASTMAN** keskeinen piirre on keuhkoputkien sileälihaksen supistumisesta johtuva vaihteleva ja usein lääkityksellä laukeava keuhkoputkien ahtautuminen. Tähän liittyy yleensä myös keuhkoputkien limakalvon tulehdus, jonka tyyppi ja voimakkuus vaihtelevat potilaittain (1). Tämän perusteella astma jaetaan erilaisiin tulehduksellisiin alatyyppeihin.

Astman tulehdukselliset alatyypit eroavat toisistaan yleisyyden, tyyppillisen alkamisiän, vaikeusasteen ja liitännäissairauksien osalta (2,3) (kuvio 1). Kaikki nykyiset biologiset lääkähoidot on suunnattu tiettyyn tulehdusmekanismiin, ja siksi alatyypin määrittämisen tärkeys korostuu vaikean astman hoidossa.

## Tulehdukselliset alatyypit

Immuunipuolustuksen perusreaktioissa puhutaan tyyppin 1, 2 ja 3 tulehdusreaktioista, jotka suuntautuvat normaalisti solunsisäisiä patogeeneja (tyyppi 1), solunulkoisia loisia (tyyppi 2) tai solunulkoisia bakteereja ja sieniä (tyyppi 3) vastaan (4).

Osaan astmasta liittyy tyyppin 2 tulehdus, jolle tunnusomaisia piirteitä ovat IL-5-tuotantoon liittyen eosinofiilinen limakalvotulehdus hengitysteissä ja veren eosinofiilisten solujen suurentunut määrä (yli  $0,3 \times 10^9$  solua/l eli 300 solua /  $\mu$ l), suurentunut uloshengitysilman typpioksidipitoisuus (FeNO yli 50 ppb hoitamattomassa astmassa tai yli 25 ppb hoidetussa astmassa) (1).

Parhaiten tunnettu ja eniten tutkittu astman tulehduksellinen alatyypin on T2-tulehdukseen

liittyvä allerginen astma, jossa IgE-välitteinen allergia aiheuttaa eosinofiilisen limakalvotulehduksen (2). Allerginen astma alkaa yleensä lapsena tai nuorena aikuisena, harvoin enää myöhemmällä aikuisiällä. Siihen liittyy usein allerginen nuha ja atooppinen ihottuma. Vas- te hengitettävään kortikosteroidiin on yleensä hyvä (5).

*Kaikki nykyiset biologiset astmalääkkeet ovat varsin turvallisia.*

Toinen T2-tulehdukseen liittyvä astman alatyypin on ei-allerginen eosinofiilinen astma (2). Se alkaa pääosin vasta aikuisiässä ja on allergista astmaa useammin vaikea. Siihen liittyy tavallisesti krooninen sinuiitti (polyypeilla tai ilman) ja joskus tulehduskipulääkeintoleranssi.

Osalla astmapotilaista ei ole eosinofiilista limakalvotulehdusta, vaan heillä voi olla huonosti tunnettu neutrofiilinen astmatulehdus tai ns. vähägranulosyyttinen astma (3,6). Näiden T2-tulehdukseen liittymättömien alatyypin yleisyys ja syntymekanismit tunnetaan huonosti. Ainakin tupakoinnilla sekä muilla pitkäaikaisilla hengitysteitä ärsyttävillä altisteilla ajatellaan olevan osuutensa (kuvio 1).

Tulehduksellisen alatyypin selvittely voi edellyttää ennen lääkityksen aloittamista tehtyjen tutkimusten arviointia. Verieosinofilia

7 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(1):1440868.

8 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL ym. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343–73.

9 Price DB, Trudo F, Voorham J ym. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018;11:193–204.

10 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 EAAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1023–42.

11 Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the treatment of chronic urticaria. *Immunotargets Ther* 2021;10:27–45.

12 Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology* 2021;59(2):151–63.

13 Kolbeck R, Kozhich A, Koike M ym. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1344–53.e2.

14 Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA ym. Blood eosinophil depletion with mepolizumab, benralizumab, and prednisolone in eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(9):1314–6.

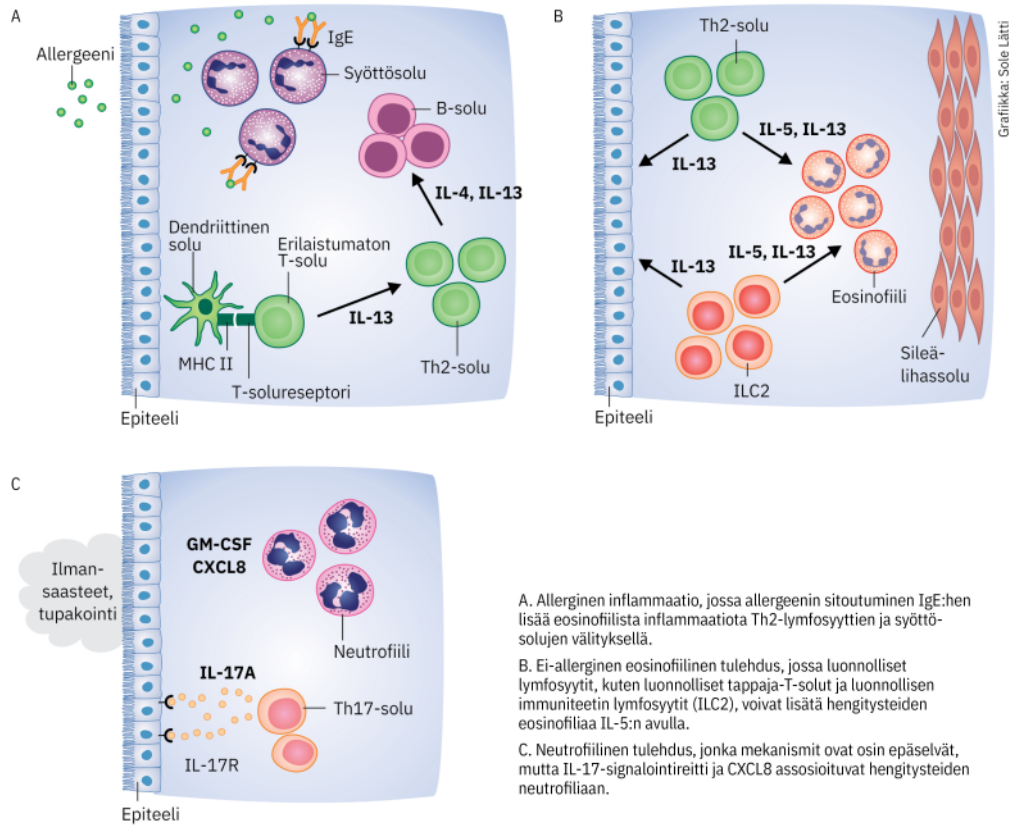
15 Kanda A, Yun Y, Bui DV ym. The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions. *Allergol Int* 2021;70(1):9–18.

16 Harrison TW, Chanez P, Menzella F ym. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(3):260–74.

17 Castro M, Corren J, Pavord ID ym. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486–96.

KUVIO 1.

## Astmassa esiintyvän hengitysteiden inflammaation mekanismeja (22)



A. Allerginen inflammaatio, jossa allergenin sitoutuminen IgE:hen lisää eosinofiilista inflammaatiota Th2-lymfosyyttien ja syöttösolujen välityksellä.

B. Ei-allerginen eosinofiilinen tulehdus, jossa luonnolliset lymfositit, kuten luonnolliset tappaja-T-solut ja luonnollisen immuuteetin lymfositit (ILC2), voivat lisätä hengitysteiden eosinofiliaa IL-5:n avulla.

C. Neutrofiilinen tulehdus, jonka mekanismit ovat osin epäselvät, mutta IL-17-signaalintireitti ja CXCL8 assosioituvat hengitysteiden neutrofiliaan.

korreloi hengitysteiden eosinofiiliseen tulehdukseen, mutta sen puuttuminen ei täysin sulje pois hengitysteiden eosinofilian mahdollisuutta.

### Vaikeahoitoinen ja vaikea astma

Vaikeahoitoisella astmalla tarkoitetaan tilannetta, jossa potilaalle on asetettu astmadiagnoosi mutta oireilua ja pahenemisvaiheita ei ole saatu tavanomaisella lääkityksellä hallintaan. On tärkeää huomata, että taustalla on usein jokin muu syy kuin varsinainen vaikea astma. Sellainen voi olla mm. huono sitoutuminen hoitoon tai lääkkeenottotekniikka, hoitamattomat astmaa pahentavat liitännäissairaudet, nykyisten oireiden virheellinen tulkinta astmaksi tai muut astmaa pahentavat tekijät, kuten tupakointi tai altistuminen hengitysteitä ärsyttävälle tekijöille tai muut hengenahdistusta aiheuttavat sairaudet (6).

Vaikeahoitoisessa astmassa tarvitaan aina perusasioiden systemaattinen arvio sekä perusterveysthuollossa että erikoissairaanhoidossa. Astman systemaattinen arvio (kuvio

2) on kuvattu tarkemmin aiemmassa katsauksessamme (6,7).

Astma voidaan todeta vaikeaksi, jos sen pitämiseksi hallinnassa potilas tarvitsee suurina annoksia hengitettävää kortisonia ja vähintään yhtä säännöllistä lisälääkettä tai astma ei ole näistä hoidoista huolimatta hallinnassa (8). Toistuvat pahenemisvaiheet inhalatiolääkehoidosta huolimatta ovat vaikealle astmalle tyypillisiä.

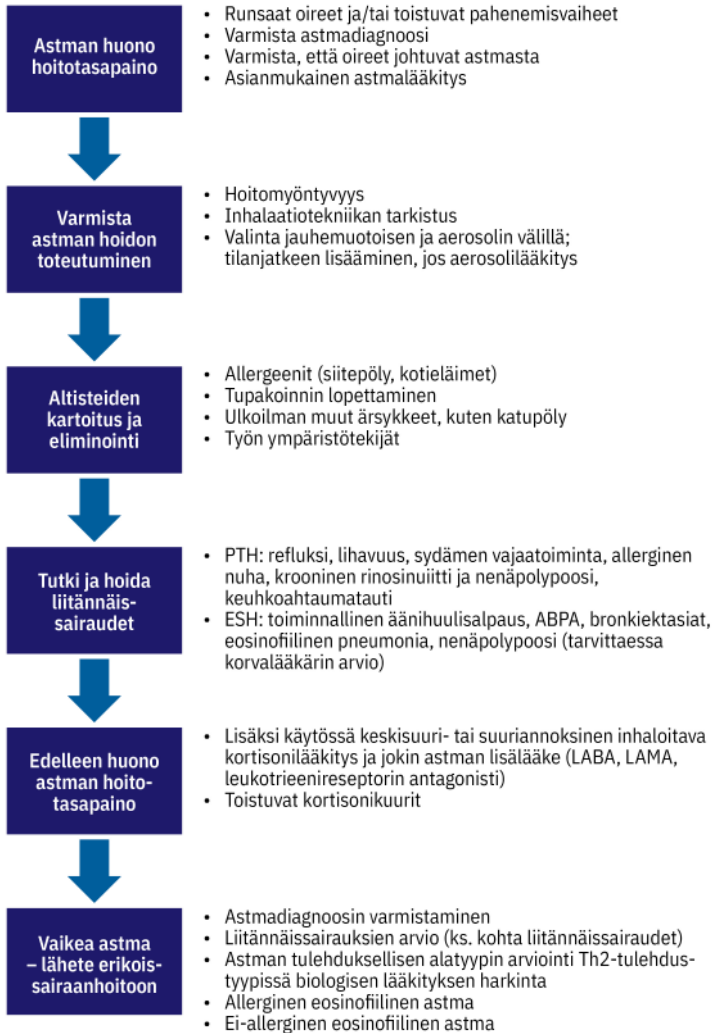
Tämän määritelmän mukaista vaikeaa astmaa arvellaan sairastavan noin 5–10% astmaatikoista (1). Heistä suurin osa ei kuitenkaan tarvitse astman biologisia hoitoja, vaan sairaus saadaan hallintaan tavallisilla astmalääkkeillä (hengitettävä kortisoni, pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-agonisti, pitkävaikutteinen antikolinerg ja leukotrieeninsalpaaja).

### Biologiset lääkkeet

Nykyisin vaikean astman hoitoon on erikoissairaanhoidossa käytössä kuusi erilaista monoklonaalista vasta-ainetta. Ne on pääosin suunnattu T2-tulehdukseen liittyvään vaikeaan astmaan

KUVIO 2.

## Astman systemaattinen arvio



18 Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(9):2129–39.

19 Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A ym. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384(19):1800–9.

20 Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH ym. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res* 2019;5(3):00009-2019. doi: 10.1183/23120541.00009-2019

21 Anderson WC, 3rd, Szeffler SJ. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of biologic therapy for asthma: To biologic or not to biologic? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122(4):367–72.

(allerginen tai eosinofiilinen astma). Viimeksi hyväksytyyn lääkkeen tetsepelumabi käyttöaiheena on myös ei-eosinofiilinen vaikea astma.

Eosinofiilinen vaikea astma saadaan yleensä hyvään hallintaan säännöllisesti suunta otettavalla glukokortikoidilla, mutta sillä on pitkäaikaiskäytössä hankalia haittoja (9). Kaikkien nykyisten biologisten astmalääkkeiden tärkein vaikutus on mahdollisuus vähentää tai lopettaa säännöllisen systeemisen glukokortikoidin käyttö. Lisäksi astman pahenemisvaiheet sekä niihin tarvittavat lyhyet glukokortikoidikuurit vähenevät. Oireiden hallinta ja keuhkojen toiminta voivat myös parantua.

Kaikki nykyiset biologiset astmalääkkeet ovat varsin turvallisia. Haittoina voi esiintyä pistoskohdan ärsytystä tai päänsärkyä, mutta anafylaksia ja muut vakavat haitat ovat erittäin

harvinaisia. Tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella ei ole havaittu myöskään lisääntyneitä syöpien ilmaantumista, mutta maligniteettien ja kardiovaskulaaritapahtumien tilannetta seurataan (1,10).

### IgE-vasta-aine

Omalitsumabi on monoklonaalinen IgG-vasta-aine, joka on suunnattu ihmisen omia IgE-vasta-aineita kohtaan. Se estää niitä sitoutumasta syöttösolun pintaan ja aktivoimasta allergista reaktiota (kuvio 1).

## *Keskeinen tavoite on systeemisen glukokortikoidin annoksen pienentäminen tai lopettaminen.*

Omalitsumabi on tarkoitettu vaikean allergisen astman hoitoon potilaille, jotka ovat herkistyneet ympärivuotiselle allergeenille eivätkä saa suuriannoksisesta hengitettävästä kortisonista ja toisesta lääkkeestä huolimatta astmaa riittävään hallintaan, vaan heillä on toistuvia pahenemisvaiheita. Lääke tehoaa myös krooniseen urtikariaan (11) ja krooniseen polypoottiseen sinuiittiin (12), vaikka näissä taudeissa IgE-välitteisellä allergialla ei ehkä merkittävää roolia olekaan eikä se ole näissä taudeissa edellytys omalitsumabihoidolle.

### IL-5- ja IL-5R-vasta-aineet

Mepolitsumabi ja reslitsumabi ovat monoklonaalisia IgG-vasta-aineita IL-5:tä kohtaan, ja ne estävät IL-5-molekyylillä sitoutumasta reseptoriinsa. Benralitsumabi taas on monoklonaalinen IgG-vasta-aine IL-5-reseptorin alfa-alayksikköä kohtaan, ja näin se estää IL-5:tä sitoutumasta reseptoriinsa (kuvio 2).

Kaikki nämä lääkkeet estävät IL-5-signaalia ja vähentävät eosinofiilien syntymistä luuytimessä, niiden kypsymistä, aktivoitumista ja siirtymistä kohde kudokseen (13–15). Vielä ei tarkkaan tiedetä, onko eosinofiileilla merkitystä elimistön normaalin toiminnan, homeostaasin, kannalta (15).

Mepolitsumabi ja benralitsumabi tehoavat vaikean eosinofiilisen astman lisäksi krooniseen polypoottiseen sinuiittiin (12,16).

### IL-4R-alfa-vasta-aine

Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine IL-4-reseptorin alfa-alayksikköä kohtaan (ku-

**TAULUKKO 1.**
**Astman biologiset lääkkeet**

Astman biologisten lääkkeiden myyntitilvan mukainen käyttöaihe, ikäryhmät ja annokset sekä korvauskriteerit kotiannosteluun. Reslitsumabille ei ole korvattavuutta tai mahdollisuutta kotikäyttöön, joten se voidaan antaa vain sairaalassa.

	Omalitsumabi (Xolair)	Mepolitsumabi (Nucala)	Benralitsumabi (Fasenra)	Dupilumabi (Dupixent)	Reslitsumabi (Cinqero)	Tetsepelumabi
<b>Käyttöaihe</b>	6–12-vuotiaat: lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai in vitro -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille ja usein esiintyviä päiväaikaista oireita tai heräilyä öisin ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta beeta <sub>2</sub> -agonistista huolimatta. Yli 12-vuotiaat: edellä olevan lisäksi myös FEV <sub>1</sub> < 80 %	Lisälääkkeeksi vaikeaan hoitoresistenttiin eosinofiiliseen astmaan aikuisille, nuorille ja yli 6-vuotiaille lapsille.	Lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta-agonistin yhdistelmällä ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa.	Lisälääkkeeksi vaikean astman ylläpitohoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden tautiin liittyy veren kohonneen eosinofiilitason ja/tai hengitysilman kohonneen typpioksidiarvon (FeNO) perusteella määriteltävä tyypin 2 tulehdus ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvään hallintaan suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja toisen lääkevalmisteen yhdistelmän ylläpitoahdolla.	Lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitetun lääkevalmisteen antamisesta huolimatta.	Lisälääkkeeksi vaikean astman ylläpitohoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden astmaa ei saada riittävän hyvään hallintaan suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja toisen lääkevalmisteen yhdistelmän ylläpitoahdolla.
<b>Vasta-aiheet</b>	Yliherkkyys lääkeaineelle	Yliherkkyys lääkeaineelle	Yliherkkyys lääkeaineelle	Yliherkkyys lääkeaineelle	Yliherkkyys lääkeaineelle	Yliherkkyys lääkeaineelle
<b>Rajoitetun peruskorvauksen kriteeri</b>	Vaikea allerginen astma, jossa suuriannoksisesta inhalaatio-steroidista ja pitkävaikutteisesta beeta <sub>2</sub> -agonistista huolimatta useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita ja hoitovaste omalitsumabille 12–16 viikkoa kestäneessä hoitokokeilussa.	Mepolitsumabi yli 12-vuotiaille ja benralitsumabi yli 18-vuotiaille vaikean eosinofiilisen astman hoitoon, jos astma ei ole hoitotasapainossa suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta <sub>2</sub> -agonistin yhdistelmähoidosta huolimatta <b>JA LISÄKSI</b> – potilaalla on ollut vähintään neljä pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana ja veren eosinofiilipitoisuus on ≥ 300 solua/μl <b>TAI</b> – potilaalla on ollut vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana säännöllisesti käytetystä suun kautta otettavasta kortikosteroidista huolimatta.	Vaikean tyypin 2 astman hoitoon aikuisille ja 12 vuotta täyttäneille nuorille lisähoitona, kun astma ei ole hoitotasapainossa suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin sisältävästä yhdistelmähoidosta huolimatta <b>JA</b> – potilaalla on ollut edeltävän vuoden aikana vähintään neljä pahenemisvaihetta ja lisäksi veren eosinofiilipitoisuus on ≥ 300 solua/μl tai hengitysilman typpioksidiarvo FeNO on ≥ 25 ppb <b>TAI</b> – potilaalla on ollut edeltävän vuoden aikana vähintään kaksi pahenemisvaihetta säännöllisesti käytetystä suun kautta otettavasta kortikosteroidista huolimatta ja lisäksi veren eosinofiilipitoisuus on ≥ 150 solua/μl tai hengitysilman typpioksidiarvo FeNO on ≥ 25 ppb.			

vio 1). Tätä reseptoriaalisyyskikköä on sekä IL-13- että IL-4-viestiä välittävissä reseptoreissa ja näin dupilumabi estää T2-tulehduksessa sekä IL-4- että IL-13-toimintaa.

IgE-synteesin vähenemisen ja sileälihaksen aktiivisuuden vähenemisen lisäksi dupilumabi vähentää eosinofiileja kudoksiin houkuttelevan eotaksiinin synteesiä, mutta ei vaikuta suoraan eosinofiilien tuotantoon luuytimessä. Tähän liittyen veren eosinofiilimäärä yleensä suurenee ohimenevästi dupilumabihoidon alussa.

Dupilumabi tehoaa vaikean eosinofiilisen astman lisäksi hyvin myös vaikeaan atooppiseen ekseemaan (18) ja krooniseen polypottiiniseen sinuiittiin (12).

**TSLP-vasta-aine**

Tetsepelumabi on TSLP-vasta-aine (kateenkorvan lymfopoietiinin vasta-aine), joka vähentää IL-5- ja IL-13-sytokiineja sekä eosinofiliaa, keuhkoputkien limakalvon eosinofiliaa, ulos-

hengityksen typpioksidipitoisuutta ja siten astmassa vaikuttavaa inflammaatiota.

Kliininen teho havaitaan pahenemisvaiheiden vähenemisenä, ja se näyttää tapahtuvan, vaikka eosinofiilisen tulehduksen merkkiainepitoisuudet olisivat normaaliin.

**Lääkehoidon aloittaminen, hoitovasteen arvioiminen ja muun lääkityksen säätäminen**

Biologisen lääkehoidon aloittamista harkittaessa tärkeintä on vaikeahoitoisen astman systemaattinen arvio, vaikean astman diagnoosin varmistaminen ja tavanomainen astman hoidon optimointi (6,7). Jos oireilun syyksi varmistuu vaikea astma ja hoidon optimoisesta ja astman hallintaa heikentävien tekijöiden eliminomisesta huolimatta potilaalla on toistuvia pahenemisvaiheita, voidaan biologisen lääkehoidon aloittamista harkita erikoissairaanhoidossa.

## SIDONNAISUUDET

Lauri Lehtimäki: Konsultointipalkkiot, luentopalkkiot, korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Novartis, Orion, Sanofi), asiantuntijalausunto (Astra Zeneca), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Sanofi).

Jussi Karjalainen: Konsultointipalkkiot (Astra Zeneca, GSK, MSD, Sanofi), työsuhde (SUEK), asiantuntijalausunto (Tamperen Tuberkuloosisäätiö), luentopalkkiot (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Orion).

Emma Genberg: Apurahoja väitöskirjaprojektiin yhdistyksiltä ja säätiöiltä, kongressimatka (Orion Pharma).

Maritta Kilpeläinen: Konsultointipalkkiot (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, GSK), luentopalkkiot (Alk-Abello, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK), useiden vaikean astman kliinisten lääketutkimusten päättökijana Tyksissa.

Paula Kauppi: Konsultointipalkkiot (Sanofi, Sobi), Allergiset sairaudet ja astma -kirjan toimittaja (Kustannus Oy Duodecim).

Biologista lääkettä harkittaessa määritetään astman tulehdussellinen alatyyppejä. Lisäksi arvioidaan, onko potilaalla sellaisia liitännäissairauksia, joiden hoidossa biologisesta lääkkeestä olisi hyötyä.

Omalitsumabihoidon tehon kannalta on tärkeää varmistaa, että astma liittyy IgE-välitteeseen allergiaan. Vastetta IL-5:n estäjiin ennustaa parhaiten IL-5-tuotantoon liittyvä suurentunut veren eosinofiilimäärä. Dupilumabia käytettäessä hyvää vastetta ennustavat puolestaan sekä IL-13:en liittyvä suurentunut FeNO-arvo että myös suurentunut veren eosinofiilimäärä (1,10,17). Tetselumabista odotetaan vielä käyttökokeista; hyöty on paras eosinofiilisesä astmassa, mutta sitä saadaan myös ilman aktiivista eosinofiilista tulehdusta (19).

Astman hoitoon tarkoitetuista biologisista lääkkeistä omalitsumabia, mepolitsumabia, benralitsumabia ja dupilumabia potilas voi pistää itse kotona ihonalaiskudokseen. Näiden lääkkeiden käyttöön Kela voi myöntää rajoitetun peruskorvattavuuden. Korvauskriteerit käytännössä ohjaavat lääkkeiden käyttöä, vaikka ne eivät sellaisenaan käy diagnostisiksi kriteereiksi eivätkä yksinomaan määritä lääkityksestä hyötyvää potilasryhmää (taulukko 1). Reslizumabi annetaan laskimoinfuusiona sairaalassa, ja sen käyttö onkin Suomessa varsin vähäistä.

Biologista lääkettä aloitettaessa arvioidaan tulehdustyyppin lisäksi myös oireiden hallinta, pahenemisvaiheiden määrä, systeemisen glukokortikoidin käyttö ja lääkehaitat. Näiden perusteella asetetaan tavoitteet biologiselle lääkkehoidolle.

Vastetta arvioidaan esimerkiksi 3–6 kuukauden ja 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Kontrollikäynneillä määritetään oireiden hallinta, pahenemisvaiheiden esiintyminen ja systeemisen glukokortikoidin käyttötarve biologisen lääkkeen käytön aikana. Näiden perus-

teella arvioidaan, onko hoidolla saatu riittävä vaste ja onko sitä tarpeen jatkaa.

Jos potilaalla on säännöllinen systeeminen glukokortikoidi käytössä biologista lääkettä aloitettaessa, keskeinen tavoite on sen annoksen pienentäminen tai lopettaminen. Usein etenkin IL-5:n estäjiä käytettäessä voidaan varsin nopeasti pienentää systeemisen glukokortikoidin annosta (20), mutta pienentämistä alle 5 mg:aa prednisolonia vastaavaan vuorokausiannokseen ei suositella, ennen kuin oma kortisolin tuotanto on tutkittu. Hypokortisolismia hoidetaan hydrokortisonikorvaushoidolla.

## Lopuksi

Vaikka biologista lääkettä tarvitsi vain pieni osa astmaa sairastavista, taudin yleisyyden vuoksi potilaiden lukumäärä on kuitenkin kohtalaisen suuri (tällä hetkellä noin 700 käyttäjää Suomessa). Joitakin kustannusvaikuttavuusarvioita astman biologisista lääkkehoidoista on tehty (21), mutta laatupainotteisen elinvuoden hinta vaihtelee kovasti laskentamalleittain eikä minkään tähänastisen julkaisun laskentatapa kovin hyvin sovellu suomalaiseen hoitokäytäntöön.

Oma arviomme käytännön perusteella on, että huolellisesti harkiten käytettyinä biologiset lääkkeet ovat hyvä lisä astman hoitovalikoimaan.

Perusterveydenhuollossa ja työterveyshuollossa ensisijaisia ovat luotettava astmadiagnostiikka, tavanomainen astman hoito ja niiden potilaiden ohjaaminen erikoissairaanhoidon, joilla on huono astman hallinta tai toistuvia pahenemisvaiheita näistä toimista huolimatta. Erikoissairaanhoidon tehtäviä ovat vaikeahoitosen ja vaikean astman erottaminen luotettavasti toisistaan, astman hoidon optimoiminen, vaikean astman tulehdussellisen alatyypin määrittäminen ja tarvittaessa biologisen lääkkehoidon aloittaminen. •