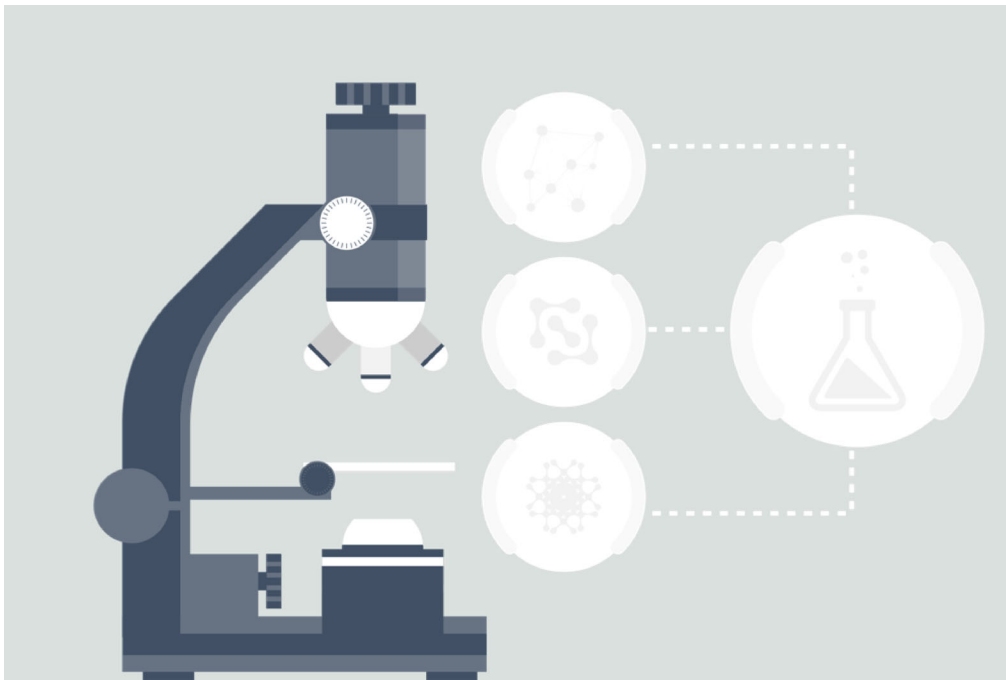


Tosilitsumabi

Taina Methuen, Pekka Kurki



RoActemra 20 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten, Roche Registration Limited

Tosilitsumabi on interleukiini IL-6:n vasta-aine, joka vaimentaa tulehdusreaktiota. Sitä käytetään aikuisten vaikean tai keskivaikean nivelreuman hoitoon yhdessä metotreksaatin kanssa silloin, kun tautia ei ole saatu kuriin tavanomaisella reumalääkityksellä. Tosilitsumabi on yleensä hyvin siedetty. Suurin riski liittyy infektioihin.

Nivelreuman hoidon tavoite on remissio mahdollisimman varhaisessa taudin vaiheessa, jotta säilytettäisiin potilaan toimintakyky. Metotreksaatti (MTX) on aktiivisen nivelreuman ensisijainen lääke ja sitä käytetään Suomessa usein yhdistettynä sulfasalatsiiniin, hydroksiklorokiiniin ja pieniannoksiseen glukokortikoidiin.

Hoitoresistentin nivelreuman hoitoon käytetään biologisia lääkkeitä, joilla pyritään hillitsemään tulehdusreaktiota estämällä tuumorinekroositekijän alfan (TNF- α) tai interleukiini IL-1:n vaikutus tai estämällä solujen välisiä suoria kontakteja. Poikkeuksena on rituksimabi, joka vähentää B-lymfosyyttien määrää.

Biologisiin lääkkeisiin kuuluva tosilitsumabi on tarkoitettu yhdessä MTX:n kanssa aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai TNF- α :n estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä. RoActemraa voidaan antaa yksinään näille potilaille, jos MTX ei sovi heille.

RoActemra annetaan laskimoon tunnin kestäväenä infuusiona. Suositeltu annostus on 8 mg/kg neljän viikon välein.

Farmakologia

IL-6 stimuloi useita tulehdusreaktion keskeisiä soluja. Tosilitsumabi estää IL-6:n vaikutuksia soluihin estämällä sen sitoutumisen liukoiseen ja soluseinän IL-6-reseptoriin. Maksassa syntetisoitavat akuutin vaiheen proteiinit, kuten C-reaktiivinen proteiini (CRP), vähenevät tosilitsumabihoidon aikana. IL-6 vaikuttaa myös neutrofiilien ja trombosyyttien kypsymiseen luuytimessä ja B-lymfosyyttien kypsymiseen vasta-aineita tuottaviksi plasmasoluiksi.

Teho

Tosilitsumabin tehoa ja siedettävyyttä nivelreumassa tutkittiin 4211 potilaalla, jotka edustivat nivelreuman eri vaiheita. Näitä olivat aikainen nivelreuma ennen MTX-hoidon aloittamista ja MTX:lle tai TNF- α :n estäjille reagoimaton nivelreuma.

Tutkimusten päämuuttuja oli ACR20-indeksi, joka koostuu kliinisistä löydöksistä ja oireista sekä akuutin vaiheen proteiinien mittaustuloksista. Tosilitsumabi yksin tai MTX:in yhdistettynä olivat tehokkaita kaikissa tutkituissa ryhmissä. Tosilitsumabiryhmissä ACR20-vasteiden määrä oli 20–30 prosenttiyksikköä verrokkiryhmiä parempi.

ACR20 edustaa varsin vaatimatonta hoitotulosta. Erinomaisen hoitotuloksen, ACR70-vasteen, saavutti tosilitsumabia yksin tai MTX:n kanssa saaneista potilaista 12–28 % ja vertailuryhmissä 1–15 % potilaista. Tosilitsumabiryhmissä potilaiden toimintakykyindeksi parani enemmän kuin kontrolliryhmissä. Ensimmäisen vuoden jälkeen niveltuhon etenemisnopeus käsiin ja jalkaterien röntgenkuvissa väheni alle puoleen kontrolliryhmään verrattuna ja ero säilyi kahden vuoden seuranta-ajan.

Haittavaikutukset

Tosilitsumabin turvallisuustiedot perustuvat kliinisten lääketutkimusten yli 8000 potilasvuoden altistukseen. Tosilitsumabi on yleensä hyvin siedetty. Yli 5 %:lla potilaista esiintyi ylähengitystieinfektioita, päänsärkyä, verenpaineen nousua sekä ALAT-arvon nousua.

Tosilitsumabi heikentää elimistön puolustusjärjestelmää ja lisää infektoriskiä. Vähentämällä akuutin faasin reaktiota se voi lisäksi viivästyttää infektion diagnoosia. Tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla todettiin enemmän virus- ja bakteeri-infektioita kuin lumelääkettä tai MTX:a saaneilla. Yleisimpiä olivat hengitystie-, iho- ja suolistoinfektiot. Harvinaisempia olivat vakavat ja toistuvat infektiot, kuten keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, sepsis ja gastroenteriitti. Opportunisti-infektioista todettiin *Pneumocystis carinii*- ja mykobakteeri-infektioita, aspergilloosia ja kandidiaasia.

Tosilitsumabi-hoitoon liittyy gastriittia, suun haavaumia, vatsakipua, ja divertikuliittia. Divertikuloosin komplikaatioina on raportoitu vatsakalvontulehdusta, perforaatioita, fistuloita ja märkäpesäkkeitä.

Infuusioreaktioita esiintyi pääasiassa kahden ensimmäisen infuusion yhteydessä noin 5 %:lla potilaista. Oireina oli ihottumaa, kutinaa ja verenpaineen kohoamista, myös muutamia anafylaktisia reaktioita raportoitiin.

Verenpaineen nousua esiintyi tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla kaksinkertainen määrä verrokkeihin verrattuna. Myös hyperkolesterolemian ja -triglyseridemian esiintyvyys lisääntyi.

Tosilitsumabi voi aiheuttaa kohtalaista neutrofiilien vähenemistä, mikä ei yleensä aiheuta lisääntyntä infektioalttiutta. Vakavaa neutropeniaa on raportoitu harvoin. Trombosytopeniaa tavattiin 0,1–0,3 %:lla tosilitsumabilla hoidetuista, mutta ei lainkaan verrokeilla. Maksan transaminaasitasojen nousua ja erillistä bilirubiinin kohoamista on raportoitu enemmän tosilitsumabia saaneilla kuin verrokeilla.

Pohdinta

Tosilitsumabi täydentää nivelreuman biologisten lääkkeiden valikoimaa. Yhdessä MTX:n kanssa se antaa usein hoitovasteen sellaisilla potilailla, joilla TNF- α :n inhibiittorit ovat menettäneet tehonsa. Tosilitsumabin anti-inflammatorinen teho näyttää samankaltaiselta kuin useimpien muiden biologisten reumalääkkeiden eli jonkun verran paremmalta kuin MTX:n. Tosilitsumabia ei ole verrattu suoraan muihin biologisiin nivelreumalääkkeisiin. Tosilitsumabin

hoitotuloksia ei voi pitää parempina kuin Suomessa käytetyn nivelreuman yhdistelmähoidon (MTX–sulfasalatsiini–oksiklorokiini–kortikosteroidi). Biologisten nivelreumalääkkeiden yhteiskäyttöä ei suositella liiallisen immunosuppression takia.

Tosilitsumabi on uusi lääkeaine eikä sen suhteellista tehoa, tai varsinkaan harvinaisia haittoja ole vielä mahdollista arvioida luotettavasti. Suurin riski liittyy infektioihin. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on infektioriskiä lisääviä tekijöitä.

Muita seurattavia turvallisuuskysymyksiä ovat maksan toimintahäiriöt, epäedulliset vaikutukset sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin sekä verisoluhäiriöt. Toistaiseksi ei ole tietoa tosilitsumabin vaikutuksesta rokotevasteeseen eikä eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuudesta tosilitsumabihoidon aikana.

Taina Methuen

LL
Ylilääkäri, Fimea

Pekka Kurki

LKT
Tutkimusprofessori, emeritus, Fimea
Dosentti, Helsingin yliopisto

HYVÄ TIETÄÄ

- RoActemra-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR). Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history" ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä "Product information".

KIRJALLISUUTTA

[Käypä hoito -suositus: Nivelreuma Päivitetty 18.9.2009.](#) >

Möttönen T, ym. Nivelreuman varhainen diagnoosi ja hoito – tavoitteena remissio. Duodecim 2010; 126: 1457–64.