

Vedolitsumabi

Entyvio 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, Takeda Pharma A/S

Vedolitsumabi on alfa-4-beeta-7-integriiniin vasta-aine, joka estää tulehdussolujen kulkeutumisen suoliston seinämään. Sitä käytetään keskivaikean tai vaikean aktiivisen tulehduksellisen suolistosairauden (haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti) hoitoon, kun tavanomainen hoito tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) estäjä ei anna vastetta.

Haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa) ja Crohnin tauti ovat nykyhoidoin parantumattomia sairauksia. Potilailla esiintyy muun muassa ripulia, veriuulosteita ja vatsakipuja. Crohnin tauti rajoittuu ohutsuoleen noin 30 %:lla potilaista ja paksusuoleen 25–30 %:lla, ja 40 %:lla on muutoksia sekä ohut- että paksusuoleessa. Crohnin tautia sairastavista jopa viidenneksellä on suoliston ulkopuolisia oireita (esim. niveltulehdukset ja silmäoireet).

Haavaisen paksusuolitulehduksen vuosittainen ilmaantuvuus on noin 25 uutta tapausta 100 000:ta asukasta kohden ja esiintyvyyttä 450 tapausta 100 000:ta asukasta kohti. Vastaavat luvut Crohnin taudissa ovat noin 9 uutta tapausta 100 000:ta asukasta kohti vuodessa ja 120–200 tapausta 100 000:ta asukasta kohden. Vuoden 2014 lopussa erityiskorvausoikeus tulehduksellisten suolistosairauksien lääkkeitä oli yli 42 000 suomalaisella, ja viime vuosina uusia korvausoikeuksia on tullut noin 1 700 vuosittain (www.kela.fi > Kelasto).

Tulehduksellisia suolistosairauksia hoidetaan oireiden vaikeuden ja taudin levinneisyyden mukaan. Immunosuppressiivisina lääkkeinä käytetään muun muassa kortikosteroideja ja atsatiopriinia sekä TNF-alfan estäjiä. Jälkimmäisetkään eivät silti auta läheskään kaikkia potilaita.

Käyttöaihe ja annostus

Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) estäjään on ollut riittämätön tai hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja.

Entyvio-valmiste annetaan 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon. Potilaan vointia on seurattava infuusion aikana ja sen jälkeen mahdollisten infuusio- ja yliherkkysreaktioiden havaitsemiseksi.

Suositusannostus on 300 mg viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko. Jos haavaista paksusuolitulehdusta sairastava potilas ei ole hyötynyt hoidosta viikkoon 10 mennessä, hoidon jatkamista on harkittava tarkkaan. Crohnin tautia sairastavat potilaat voivat hyötyä Entyvio-annoksesta viikolla 10, jos he eivät ole reagoineet hoitoon, ja jos vastetta saadaan, jatketaan hoitoa 8. viikon välein viikolta 14. Crohnin tautia sairastavien hoitoa ei pidä jatkaa, jos hoidosta ei ole hyötystä viikkoon 14 mennessä. Jotkut potilaat voivat hyötyä annosvälin lyhentämisestä 4. viikkoon. Kortikosteroidilääkitystä voidaan vähentää tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Farmakologia

Vedolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu alfa-4-beeta-7-integriiniin niissä suoliston lymfosyyteissä, jotka aiheuttavat haavaiselle paksusuolitulehdukselle ja Crohnin taudille tunnusomaisen tulehduksen. Vedolitsumabin sitoutuminen estää näiden lymfosyyttien kiinnittymisen suoliston endoteelisolujen MAdCAM-1-adheesiomolekyylisiin (mucosal addressin cell adhesion molecule-1), mistä seuraa immunosuppressiivinen vaikutus suolistossa.

Vedolitsumabin jakaantumistilavuus on noin 5 litraa, kokonaispuhdistuma noin 0,157 l/vrk ja puoliintumisaika seerumissa 25 vuorokautta. Vedolitsumabin tarkkaa eliminaatioreittiä ei tunneta. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Teho

GEMINI 1 -tutkimuksessa selvitettiin vedolitsumabin tehoa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien aikuisten hoidossa. Päätetapahtuma-arviot tehtiin viikoilla 6 (kliininen vaste) ja 52 (kliininen remissio). Viikon 6 päätetapahtuman arviointia varten 225 potilasta sai 300 mg vedolitsumabia ja 149 potilasta lumetta viikoilla 0 ja 2 (kohortti 1). Kliinisen vasteen saavutti 47 % vedolitsumabia saaneista ja 26 % lumetta saaneista, ja kliinisen remission saavutti tässä vaiheessa 17 % vedolitsumabia ja 5 % lumetta saaneista. Samassa tutkimuksessa annettiin lisäksi ilman lumekontrollia 521 potilaalle (kohortti 2) 300 mg vedolitsumabia viikoilla 0 ja 2. Kummankin kohortin viikolla 6 kliinisen vasteen saaneita potilaita satunnaistettiin jatkotutkimukseen, jossa 122 potilasta sai vedolitsumabia 300 mg joka 8. viikko, 125 sai vedolitsumabia 300 mg joka 4. viikko ja 126 sai lumetta. Kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52 oli vedolitsumabia saaneista 42 % (joka 8. viikko) ja 45 % (joka 4. viikko) ja lumetta saaneista 16 %.

GEMINI 2 -tutkimuksessa selvitettiin vedolitsumabin tehoa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuisten hoidossa. Päätetapahtuma-arviot tehtiin viikoilla 6 (kliininen remissio ja parantunut kliininen vaste) ja 52 (kliininen remissio). Viikon 6 päätetapahtuman arviointia varten 220 potilasta sai 300 mg vedolitsumabia ja 148 potilasta lumetta viikoilla 0 ja 2 (kohortti 1). Kliinisen remission saavutti 15 % vedolitsumabia saaneista ja 7 % lumetta saaneista, mutta parantuneen kliinisen vasteen saavuttaneiden osuudessa ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä (31 % vs. 26 %). Samassa tutkimuksessa annettiin lisäksi ilman lumekontrollia 747 potilaalle (kohortti 2) vedolitsumabia 300 mg viikoilla 0 ja 2. Kummankin kohortin viikolla 6 kliinisen vasteen saaneita potilaita satunnaistettiin jatkotutkimukseen, jossa 154 sai vedolitsumabia 300 mg joka 8. viikko, 154 sai vedolitsumabia joka 4. viikko ja 153 sai lumetta. Kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52 oli vedolitsumabia saaneista 39 % (joka 8. viikko) ja 36 % (joka 4. viikko) ja lumetta saaneista 22 %.

GEMINI 3 -tutkimuksessa 416 potilasta, joista noin 75 % oli saanut TNF-alfa-estäjähoitoa ilman vastetta, satunnaistettiin saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumetta viikoilla 0, 2 ja 6. Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikolla 6 TNF-alfa-estäjähoitoa vasteetta saaneiden alapopulaatiossa, jossa 158 sai vedolitsumabia ja 157 lumetta. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa (15 % vs. 12 %).

Haittavaikutukset

Tutkimuksissa GEMINI 1 ja 2 yhteensä 1 434 potilasta sai korkeintaan 52 viikkoa 300 mg vedolitsumabia viikoilla 0 ja 2 ja sen jälkeen joka 8. tai 4. viikko, ja 297 potilasta sai lumetta. Haittavaikutuksia todettiin vedolitsumabia saaneista 84 %:lla (vakavia haittavaikutuksia 19 %:lla) ja lumetta saaneista 78 %:lla (vakavia 13 %:lla).

Haittavaikutuksia, joita esiintyi vähintään 5 %:lla potilaista, olivat pahoinvointi, nuhakuume, ylähengitystieinfektio, nivelkipu, kuume, väsymys, päänsärky ja yskä. Infuusioireatioita esiintyi 4 %:lla vedolitsumabia ja 3 %:lla lumetta saaneista.

Ei tiedetä, miten vedolitsumabi vaikuttaa tulehduksellista suolistosairautta sairastavien potilaiden systeemisen immuunijärjestelmän toimintaan. Tutkimuksissa vedolitsumabia saaneilla potilailla oli 0,85 infektiota/potilasvuosi ja lumetta saaneilla potilailla 0,70 infektiota/potilasvuosi. Entyvio-valmisteen vasta-aiheita ovat aktiiviset vaikeat infektiot. Immunogeenisuutta ilmeni 4 %:lla vedolitsumabia

saaneista, ja 33 potilaalle kehittyi neutraloivia vedolitsumabivasta-aineita.

Vedolitsumabin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on vain vähän tietoja. Ei tiedetä, erittyykö vedolitsumabi ihmisen rintamaitoon.

Tähän asti kertynyt vedolitsumabialtistus ei vielä riitä syöpäriskin arviointiin.

Pohdinta

Tulehdukselliset suolistosairaudet ovat parantumattomia sairauksia. Kaikki potilaat eivät hyödy nykyään käytössä olevista lääkkeitä, ja erityisen vaikeaa on hoitaa niitä potilaita, jotka eivät saa vastetta TNF-alfan salpaajille tai menettävät sen. Siksi uusia, eri mekanismeilla vaikuttavia lääkkeitä on tarpeen kehittää.

Vedolitsumabin teho Crohnin taudin hoidossa jäi vaatimattomammaksi kuin haavaisessa koliitissa. Vedolitsumabi voi olla TNF-alfan salpaajia paremmin siedetty. On vielä vaikeaa arvioida, mikä vedolitsumabin asema tulee olemaan tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa.

Annikka Kalliokoski

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri

Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 2.3.2015 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 24.3.2015.

[Takaisin](#)

HYVÄ TIETÄÄ

Entyvio-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 22.5.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvedon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

KIRJALLISUUTTA

Feagan BG, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.

Sandborn WJ, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.

Sipponen T, ym. Uusia vaihtoehtoja tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon. *Duodecim* 2014; 130: 1391–8.
