

# Uudet biologiset lääkkeet tulehduksellisten ihosairauksien hoidossa

Psoriaasin hoitoon käytetään biologisia lääkkeitä, joista kolme on tuumorinekroositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) estäjiä ja yksi interleukiinien (IL) 12/23:n estäjä (ustekinumabi). Uudet IL-17:n estäjät ovat tähänastisissa tutkimuksissa osoittautuneet hyvin tehokkaiksi, ja uudet pienimolekyyliset lääkkeet, kuten Janus-kinaasin estäjät ja fosfodiesteriäsi 4:n estäjät voivat tarjota kilpailukykyisen oraalisen vaihtoehdon monoklonaalisille vasta-aineille. Vaikeaan atooppiseen ekseemaan ei ole käytössä biologisia lääkkeitä. Atooppisen ekseeman tarkentunut patogeenesi tarjoaa kuitenkin useita mielenkiintoisia hoidon kohteita tulevaisuudessa. Nämä liittyvät muun muassa epidermisen (orvaskesi) proteaasiaktiivisuuden vähentämiseen ja thymic stromal lymphopoietin (TSLP) -signaalireitin estoon. Samaan aikaan, kun uusia molekyyliä kehitetään, tulee biologisen hoidon kustannuksia ja pitkäaikaisen hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioida huolellisesti.

**Psoriaasi** on ainoa ihosairaus, johon biologisilla lääkkeillä on virallinen indikaatio. Biologisia lääkkeitä on käytetty jo kymmenen vuoden ajan vaikean psoriaasin hoitoon varsin hyvin tuloksin. Tällä hetkellä käytössä olevien biologisten psoriaasilääkkeiden lisäksi lähivuosina markkinoille on tulossa uudenlaisiin vaikutusmekanismeihin perustuvia biologisia lääkkeitä. Ne ovat joko pistoksina otettavia sytokiinispesifisiä vasta-aineita tai oraalisesti käytettäviä pienimolekyylisiä valmisteita. Vaikka atooppiseen ekseemaan liittyy krooninen tulehdus, tavallisten immunosuppressiivisten hoitojen teho vaikeaan atooppiseen ekseemaan ei ole yhtä hyvä kuin psoriaasiin.

Vaikeaan atooppiseen dermatiittiin ei ole tällä hetkellä käytettävissä yhtään tehokasta biologista lääkettä. Atooppisen ekseeman patogeenin tarkentunut tuntemus tarjoaa kuitenkin useita vaihtoehtoja myös tämän sairauden täsmähoidolle tulevaisuudessa.

## Psoriaasin biologiset nykyhoidot: TNF-alfan estäjät ja IL-12/23:n estäjä

Biologiset lääkkeet ovat mullistaneet vaikean psoriaasin hoidon 2000-luvun alusta lähtien. Vaikka niin sanottujen konventionaalisten psoriaasilääkkeiden (asitretiini, metotreksaatti, siklosporiini) ja UV-valohoitojen teho parhaimmillaan on hyvä, suurella osalla potilaista teho jää riittämättömäksi tai hoitoon liittyy haittoja. Biologisia hoitoja käytetään vaikean psoriaasin hoitoon, silloin kun kaikki muut hoidot ovat olleet tehottomia, aiheuttaneet merkittäviä haittoja tai ovat vasta-aiheisia. Tällä hetkellä vaikean psoriaasin hoitoon voidaan käyttää neljää eri biologista lääkettä, joista kolme kuuluu TNF- $\alpha$ :n estäjiin ja yksi on interleukiini (IL) -12/23:n estäjä (TAULUKKO 1). TNF- $\alpha$ :n estäjiä käytetään menestyksekkäästi myös nivelpsoriaasin hoitoon.

**TAULUKKO 1.** Nykyiset biologiset lääkkeet vaikean psoriaasin hoidossa.

Lääke-ryhmä	Lääke	Indikaatio* psoriaasiin vuonna
TNF- $\alpha$ :n estäjät	etanersepti	2004
	infliksimabi	2005
	adalimumabi	2007
IL-12/23:n estäjä	ustekinumabi	2009

\* joko EMA tai FDA

**TAULUKKO 2.** Vaiheen 3 tutkimusvaiheessa olevia psoriaasin uusia lääkkeitä.

Lääke	Vaikutuksen kohde	Lääketyyppi	Vaikutukset muihin syto- ja kemokiineihin
Sekukinumabi	IL-17	IL-17-vasta-aine	KUVA 1
Iksekitsumabi	IL-17	IL-17-vasta-aine	KUVA 1
Brodalimumabi	IL-17	IL-17-reseptorin vasta-aine	KUVA 1
SCH900222	IL-23	IL-23:n p19-osan vasta-aine	mm. IL-17:n, IL-21:n, IL-22:n, TNF- $\alpha$ :n pitoisuudet pienenevät
Tofasitinibi	JAK3/1	pienimolekyylinen kinaasin estäjä	mm. IL-2:n, IL-4:n, IL-7:n, IL-9:n, IL-15:n, IL-21:n pitoisuudet pienenevät
Apremilasti	fosfodiesteraasi 4	pienimolekyylinen fosfodiesterasiin estäjä	mm. TNF- $\alpha$ :n, IL-2:n, IL-12:n, IL-23:n, IFN- $\gamma$ pitoisuudet pienenevät, IL-10:n suurentuu

Kaikilla käytössä olevilla biologisilla lääkkeillä saadaan hyvä tai erinomainen teho keskivaikeaan ja vaikeaan ihopsoriaasin, kun hoidon tavoitteena pidetään PASI75-vastetta eli psoriaasiin vaikeusastetta kuvaavan PASI-indeksin (Psoriasis Area and Severity Index) laskemista hoidon aikana 75 %:lla. Eri tutkimuksissa 30–88 % potilaista on saavuttanut hyvän tuloksen 4–6 kuukauden aikana hoidon aloituksesta. Hoitoja pidempään käytettäessä (yli vuosi) tehoerot eri valmisteiden välillä kaventuvat ja osalla potilaista hoitovaste hiippuu pitkäaikaiskäytössä (1). Koska noin 20 %:lla psoriaatikoista on samanaikainen nivelpsoriaasi, on hoidon teho myös nivelpsoriaasiin oleellista kliinisessä työssä.

## Uusia biologisia lääkkeitä psoriaasiin

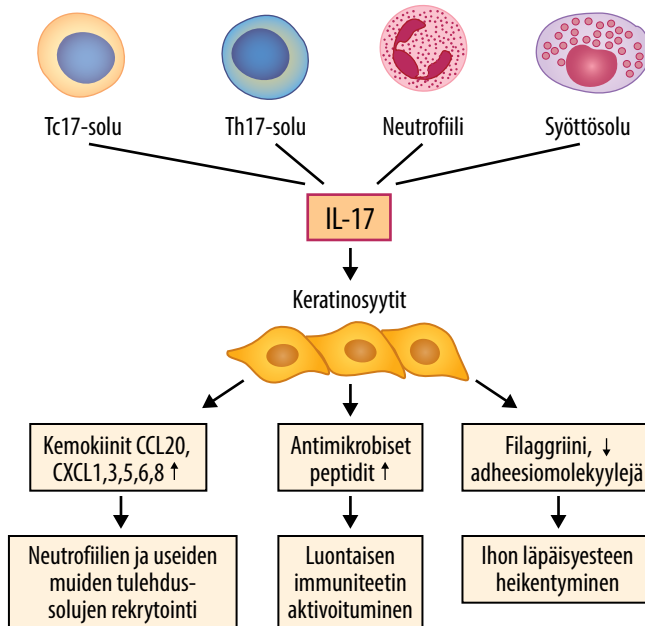
Tulevaisuuden biologiset lääkkeet perustuvat merkittävästi tarkentuneeseen tietämykseen psoriaasin patogeneesistä. Uudet hoidot voidaan pääosin jakaa IL:n estäjiin, joiden vaikutuskohde on T-auttajalymfosyytti (Th-lymfosyytti) 17:n vaikutusreitillä (esim. IL-17:n ja IL-23:n estäjät) ja uusiin pienimolekyylisiin oraaliisiin lääkkeisiin (esim. Janus-kinaasin estäjät ja fosfodiesterasiin estäjät) (TAULUKKO 2).

**IL-17:n estäjät.** Th17-lymfosyyttien määrä on lisääntynyt ja IL-17-sytokiinitasot ovat suurentuneet psoriaatikoiden plasmassa ja

ihossa verrattuna psoriaasia sairastamattomiin (2). IL-17:ää tuottavat ensisijaisesti Th17-lymfosyytit. Th17-solujen proliferaatioon tarvitaan IL-23:a, joka myös soveltuu psoriaasin hoidon kohteeksi. IL-17:lla on useita vaikutuksia keratinosyytteihin ja myös muihin solutyyppeihin. Keratinosyyteissä IL-17 lisää muun muassa neutrofiilien kertymistä lisäävien kemokiinien ja antimikrobiaalisten peptidien tuotantoa, joka edistää tulehduksen jatkumista (3) (KUVA 1).

Normaalissa immuunipuolustuksessa IL-17:llä on tärkeä rooli puolustauduttaessa solunulkoisia bakteereja ja muun muassa hiiwasieniä vastaan. Geneettinen IL-17-reseptoripuutos ihmisellä altistaa toistuville *Candida albicans* -infektioille (4). Lisäksi kroonista kandidiaasia sairastavilla APECED-potilailla on todettu autovasta-aineita IL-17:ää (ja IL-22:ta) vastaan (5, 6). Muutoin vaikuttaa siltä, että IL-17:n salpaaminen aiheuttaa TNF- $\alpha$ :n ja IL-12/23:n estäjiä vähäisemmän ja kapealaisemmän immunosuppression.

Tällä hetkellä psoriaasin hoidossa tutkitaan kolmea eri IL-17:n estäjää, jotka ovat kaikki osoittautuneet lupaaviksi vaiheen 2 tutkimuksissa. Sekukinumabi ja iksekitsumabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita IL-17:ää kohtaan, ja brodalimumabi on vasta-aine IL-17:n reseptoria kohtaan. Tähänastisissa tutkimuksissa IL-17:n salpaaminen on johtanut varsin hyvään hoitovasteeseen: PASI-75-vasteen on saavut-



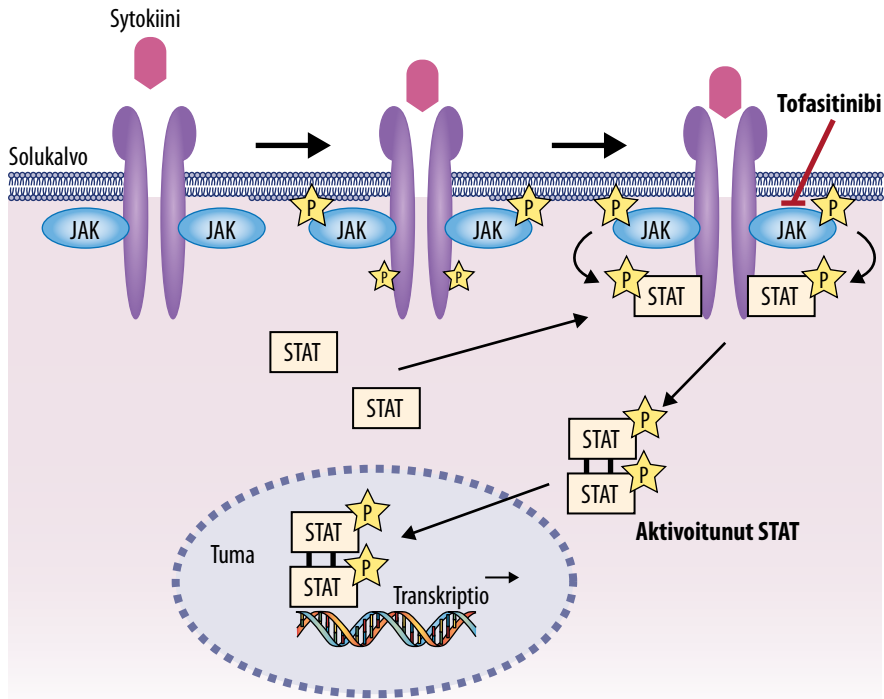
**KUVA 1.** IL-17:n vaikutukset keratinosyytteihin. Interleukiini (IL) -17-sytokiinia tuottavat erityisesti Th17-solut, mutta myös Tc17-solut, neutrofiilit ja syöttösolut. IL-17 vaikuttaa keratinosyytteihin usealla tavalla: 1) keratinosyyttien tuottamien kemokiinien avulla neutrofiilien rekrytointi lisääntyy, 2) antimikrobisten peptidien (kuten  $\beta$ -defensiini ja S100-A7-A9) tuotanto lisääntyy, mikä vahvistaa luontaista immuuteettia ja 3) filaggriniin ja joidenkin adheesiomolekyylien tuotanto vähenee, mikä heikentää ihon läpäisyestettä. Th-solu: T-auttajasolu, Tc17-solu: CD(8+)-T-soluja, jotka erittävät IL-17:ää.

tanut lääkkeestä ja annoksesta sekä annostelutavasta riippuen parhaimmillaan 76–86 % potilaista 12–28 viikon hoidon aikana (7, 8, 9, 10). Sekukinumabia on tutkittu eniten, ja 150 mg:n annoksella PASI-75-vasteen on parhaimmillaan saavuttanut 82–85 % potilaista 12 viikon (10) tai 28 viikon (9) sekukinumabihoidossa.

IL-17:n estäjillä saadut tulokset ovat olleet keskimäärin parempia kuin tällä hetkellä käytössä olevilla biologisilla lääkkeillä. Lyhytaikaisissa ja rajallisen potilasmäärän (125–404 potilasta tutkimusta kohden) tutkimuksissa IL-17-estäjähoidon haitat ovat olleet vähäisiä, joskin neutropeniaa on kuvattu. Infektioriski ei ole ollut selvästi suurentunut, mutta kandidainfektiot ovat odotettavissa oleva haitta. Kaikista valmisteista on jo käynnissä vaiheen 3 tutkimukset. IL-17:n estäjien tehoa ja turvallisuutta tutkitaan myös useissa muissa autoimmuunisairauksissa kuten nivel- ja selkäranka-reumassa, nivelpsoriasissa, Crohnin taudissa ja MS-taudissa.

**IL-12/23:n ja IL-23:n estäjät.** Käytössä oleva ustekinumabi on IL-12:n ja IL-23:n yhteisen p40-osan vasta-aine, ja se estää molempien sytokiinien vaikutuksia. Tällä on kaksinkertainen vaikutus psoriaasin patogeenisissä tärkeiden sytokiinien tuotantoon. IL-23:n salpauksen ansiosta Th17-solujen proliferaatio ei onnistu, joten Th17-solujen tuottamia sytokiineja (mm. IL-17, IL-21, IL-22) ei tuoteta. Lisäksi IL-12:n salpauksen ansiosta Th1-solujen proliferaatio ja Th1-sytokiinien (mm. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) tuotanto vähenee.

Briakinumabi on ustekinumabin tavoin p40-vasta-aine, jolla saatiin lupaavia tuloksia vaiheen 3 tutkimuksissa (11, 12, 13). Briakinumabia saavilla potilailla todettiin kuitenkin jonkin verran enemmän vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia kuin lumelääkettä saavilla (14), minkä vuoksi lääkkeen jatkokehittely keskeytettiin vuonna 2011. Tehdyistä meta-analyyseistä huolimatta ei edelleenkään ole varmuutta siitä, onko IL-12/23:n estäjillä negatiivinen vaikutus sydän- ja verisuonisairausriskin (15, 16).



**KUVA 2.** JAK/STAT-signaalireitti ja tofasitinibin vaikutus. Janus-kinaasit (JAK) esiintyvät pareittain solun sytoplasmassa kiinnittyneinä sytokiinireseptoriin. Sytokiinin tarttuminen reseptoriin fosforyloi ja aktivoi JAK:t sekä tietyt kohdat reseptorissa. Sytoplasmassa olevat STAT-proteiinit pystyvät nyt kiinnittymään pareittain reseptoriin. JAK:t fosforyloivat ja aktivoivat STAT:t, jotka dimerisoituvat, kulkeutuvat tumaan ja saavat aikaan kohdegeenien transkription. Tofasitinibi estää JAK3- ja JAK1-kinaaseja, jonka seurauksena kohdegeenien geenitranskriptio vähenee.

STAT: signal transducer and activator of transcription -proteiini

Ustekinumabin pääasiallisen vaikutusmekanismiin ajatellaan olevan nimenomaan IL-23:n salpaus, sillä IL-12:lle spesifinen p35-osa ei ole lisääntynyt psoriaasissa, toisin kuin IL-23:lle spesifinen p19-osa (17). Th17-solujen tuottamien sytokiinien vähentyminen on todennäköisesti psoriaasin kannalta tarpeeksi tehokasta ja riittävää. IL-12:n toiminnan jättäminen intaktiksi voisi myös vähentää tarpeettoman voimakasta immunosuppressiota sekä infektoita että syöpien kehittymistä ajatellen. Pelkästään IL-23:een kohdistuvia lääkkeitä on tutkimusvaiheessa useampia, muun muassa vasta-aine IL-23:n spesifiseen p19-osaan (**TAULUKKO 2**).

**Janus-kinaasien estäjät.** Janus-kinaasit (JAK:t) ovat ryhmä proteiiniytyrosiinikinaaseja, joilla on keskeinen rooli signaalin välittämisessä solunulkoisilta sytokiineilta solun

sisälle ja edelleen tumaan. Estämällä JAK:ien toimintaa voidaan estää sytokiinien vaikutuksia geenien transkriptioon. JAK:t liittyvät JAK/STAT-reittiin, jossa STAT tarkoittaa ”signal transducer and activator of transcription” -proteiineja. Yli 40 erilaista sytokiinia ja kasvutekijää käyttää STAT-reittiä viestinkuljetuksessaan. JAK:t esiintyvät sytoplasmassa kiinnittyneinä sytokiinireseptoriin. Sytokiinin tarttuminen reseptoriinsa aktivoi JAK:n, joka fosforyloi STAT-proteiinin. STAT kulkeutuu tumaan ja aktivoi geenitranskription (**KUVA 2**).

Tofasitinibi on oraalinen pienimolekyylinen JAK3:n ja JAK1:n estäjä, joka pystyy torjumaan useiden sytokiinien signaalivälityksen (18) (**TAULUKKO 2**). Tämän seurauksena muun muassa Th-solujen ja sytotoksisten T-solujen aktivoituminen ja proliferaatio vähenevät,

mikä johtaa immunosuppressioon. Sadanyhdeksänkymmenenseitsemän potilaan vaiheen 2b tutkimuksessa PASI75-vasteen saavutti parhaimmillaan 12 viikon aikana 67 % potilaista (15 mg kahdesti vuorokaudessa) (19). Tofasitinibi-ryhmän potilailla esiintyi lumeryhmän potilaita useammin lievää ja annoksesta riippuvaa anemiaa ja neutropeniaa sekä kolesteroliarvojen suurentumista. Mielenkiintoista on myös, että paikallisesti käytetty tofasitinibi kaksiprosenttisena voiteena oli verrokivoidetta tehokkaampi psoriaasin paikallishoidossa (20). Tofasitinibin vaiheen 3 tutkimuksia psoriaasissa on käynnissä, ja sitä tutkitaan myös tulehduksellisten nivel- ja suolistosairauksien, elinsiirron hyljintäreaktion ja kuivasilmäisyyden hoidossa. Nivelreumaan tofasitinibillä on jo myyntilupa.

**Fosfodiesteri 4:n estäjät.** Fosfodiesteri 4 (PDE4) on solunsisäinen entsyymi, joka hajottaa syklistä adenosinimonofosfaattia (cAMP). PDE4 on pääasiallinen fosfodiesteri monissa immuunijärjestelmän soluissa mutta myös useissa rakenteellisissa soluissa kuten keratinosyyteissä. PDE4:n estäminen voi cAMP:n pitoisuutta suurentamalla vaikuttaa tulehdusta lievittävästi. cAMP aktivoi proteiinkinaasi A:n, joka puolestaan aktivoi niin sanotun CREB-elementin (cAMP response element binding protein). Tämän sitoutumiskohta löytyy muun muassa useiden psoriaasille olennaisten sytokiinin geeneistä.

Apremilasti on pienimolekyylinen, oraallinen, spesifinen PDE4:n estäjä. Apremilastin on todettu vähentävän useiden tulehduksellisten ja immuunijärjestelmää aktivoivien sytokiinin tuotantoa mononukleaarisisissa soluissa (21) (TAULUKKO 2). Lisäksi apremilastilla on myös muita tulehdusta estäviä vaikutusmekanismeja (22). Lancetissa julkaistussa 352 psoriaasipotilaan vaiheen 2b apremilastitutkimuksessa PASI75-vasteen saavutti parhaimmillaan 41 % potilaista 16 hoitoviikon aikana annoksella 30 mg kahdesti vuorokaudessa (23). Apremilastihoitoon liittyi haittavaikutuksena muun muassa päänsärkyä, pahoinvointia ja ripulia, jotka olivat enimmäkseen ohimeneviä. Infektioiden ei todettu lisääntyneen. Vaiheen 3 psoriaasitutkimukset ovat

## YDINASIAAT

- ▶ Psoriaasi on ainoa ihosairaus, johon biologisilla lääkkeillä on tällä hetkellä virallinen indikaatio.
- ▶ Vaikean psoriaasin hoitoon on lähitulevaisuudessa tulossa uudentlaisilla vaikutusmekanismeilla toimivia biologisia hoitoja.
- ▶ IL-17:n estäjät ja toisaalta pienimolekyyliset oraaliset valmisteet, kuten Janus-kinaasin estäjä ja fosfodiesteri 4:n estäjä, vaikuttavat lupaavilta uusilta psoriaasin hoitomuodoilta.
- ▶ Vaikeaan atooppiseen ekseemaan ei ole vielä biologisia lääkkeitä, mutta mielenkiintoisia uusia hoidon kohteita tutkitaan.

käynnissä, ja apremilastia tutkitaan myös nivelpsoriaasin ja muiden tulehduksellisten nivelsairauksien hoidossa.

**Muita mahdollisia tulehduksen välittäjäaineisiin liittyviä hoidon kohteita.** Th17- ja Th22-lymfosyytit tuottavat IL-22:ta, joka saa aikaan psoriaasille tyypillisen keratinosyytti-proliferaation ja epidermisen hyperplasian. IL-22-tasot ovat suurentuneet psoriaasileesiössä ja psoriaatikon verenkierrossa, eikä IL-22:ta käytännössä todeta normaali-ihossa (24). IL-22 voisi näin ollen olla potentiaalinen hoidon kohde. Vaiheen 1 IL-22-vasta-aineen tutkimus psoriaasissa on tällä hetkellä keskeytetty mutta atooppisessa ekseemassa alkamassa.

## Atooppisen ekseeman tulevaisuuden hoidot

Atooppisen ekseeman patogeneesissä keskeistä on häiriö ihon läpäisyesteessä, IgE-välitteinen herkistyminen ympäristön tavanomaisille antigeneille ja T-soluvälitteinen, erityisesti Th2-soluvälitteinen immuunireaktio. Atooppisen ekseeman vaikeisiin muotoihin ei tällä hetkellä ole käytettävissä biologisia täsmähoitoja. Paikallishoitosten (kortikosteroidi- ja immunomodulaattorivoiteet) ja UV-valohoi-

tojen lisäksi vaikeaan atooppiseen ekseemaan voidaan käyttää systeemihoidoina muun muassa oraalista kortikosteroidia kuurimaisesti, metotreksaattia, atsatiopriinia, siklosporiinia ja mykofenolaattia. Tulehduksesta huolimatta immunosuppressiivisten hoitojen tulokset atooppisessa ekseemassa eivät ole olleet yhtä hyviä kuin psoriaasissa. Vaikka mielenkiintoisia, sekä tulehduksen vähentämiseen että ihon läpäisyesteen parantamiseen tähtäviä hoitoja on kehitteillä, ei yhtään lääkettä ole vielä vaiheen 3 tutkimusvaiheessa.

Useita olemassa olevia, muissa indikaatioissa käytettäviä biologisia lääkkeitä on kokeiltu atooppiseen ekseemaan. IgE-vasta-aineesta omalitsumabista atooppisen ekseeman hoidossa on saatu ristiriitaisia tuloksia pienissä tutkimussarjoissa. Laajimmassa 20 potilaan tutkimuksessa tehoa ei todettu (25). T-soluestäjät efalitsumabi ja alefasepti ja TNF- $\alpha$ :n estäjä infliksimabi ovat olleet tehokkaita osalla tutkituista, mutta potilasmäärät ovat olleet varsin pieniä. Th2-sytokiinien IL-4:n, IL-5:n ja IL-13:n estäminen spesifisillä vasta-aineilla ei myöskään ole ainakaan toistaiseksi antanut toivottuja tuloksia (26). Rituksimabi, spesifinen B-soluestäjä, lievitti ihottumaa pienessä kuuden potilaan tutkimuksessa (27).

Noin 22 %:lla atooppista ekseemaa sairastavista on mutaatio flaggriinigeenissä (28). Atooppiseen ekseemaan liittyy kuitenkin aina vähentynyt flaggriiniproteiinin määrä, vaikkei geenimutaatiota todettaisikaan. Filaggriniiniantantoa vähentävät Th2-sytokiinit IL-4 ja IL-13 mutta myös IL-17 (29, 30). Filaggriniiniproteiinin pilkkoutumistuotteet, kuten urokaiinihappo ja pyrrolidoniuhappo ovat oleellisia luontaisen kosteustekijän komponentteja sarveiskerrossa. Nämä pienentävät myös ihon pH:ta, mikä vähentää *Staphylococcus aureuksen* kasvua. Filaggriniin puutos aiheuttaa siten sekä ihon kuivuutta että lisääntynyttä alttiutta ihon stafylokokki-infektioille – kaksi tyypillistä atooppisen ekseeman piirrettä.

Filaggriniin lisäksi epidermiksen herkkää tasapainoa – ja täten hilseilyä – säätelevät erilaiset proteaasit ja niiden estäjät. Atooppisen ekseeman leasioissa monien sarveiskerroksen proteaasien aktiivisuus on kohonnut ja toi-

saalta proteaasi-inhibiittorien aktiivisuus on laskenut. Liiallinen proteaasiaktiivisuus johtaa muun muassa epänormaaliin hilseilyyn, antimikrobisten peptidien vähenemiseen ja sytokiiniin tuotannon lisääntymiseen. Proteaasit aktivoivat muun muassa proteinase activated receptor 2 (PAR-2) -reseptorin, jonka antagonistia tutkitaan vaiheen 1–2 tutkimuksissa.

Aivan viime vuosina on havaittu, että keratinosyyttien tuottamalla thymic stromal lymphopoietin (TSLP) -proteiinilla on tärkeä rooli atooppisen ekseeman ja myös allergioiden ja astman patogeneesissä. Ihossa TSLP indusoituu mekaanisesta vauriosta kuten raapimisesta ja tiettyjen Tollin kaltaisten reseptorien aktivoitumisesta esimerkiksi mikrobien vaikutuksesta (31). TSLP johtaa dendriittisolujen aktivoitumisen kautta Th2-solujen lisääntymiseen ja Th2-vasteelle ominaisten sytokiinien (IL-4, IL-5, IL-13) tuottamiseen (32). Luontaiseen immunitettiin kuuluvan TSLP:n hillintä voisi täten estää adaptiivisen immunitetin aktivoitumisen. TSLP:n eston vaikutusta atooppiseen ekseemaan tutkitaan vaiheen 1–2 tutkimuksissa.

## Biologiset lääkkeet virallisten käyttöaiheiden ulkopuolella

**TAULUKOSSA 3** on esitetty esimerkkejä tulehduksellisista ihosairauksista, joissa biologisia lääkkeitä on käytetty virallisten käyttöaiheiden ulkopuolella.

**TAULUKKO 3.** Esimerkkejä ihosairauksista, joissa on käytetty biologisia lääkkeitä virallisen käyttöaiheen ulkopuolella.

Biologinen lääke	Ihosairaus
TNF- $\alpha$ :n estäjät	Hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum, pustulosis palmoplantaris, ihovaskuliitit, ihosarkoidoosi, granuloma annulare, necrobiosis lipidica, subkorneaalinen pustuloosi, Sweetin syndrooma, pityriasis rubra pilaris, kollagenoosit, GVH, TEN
Rituksimabi	rakkulataudit, erityisesti pemfigusryhmän taudit ihon alle B-solulymfoomaan

GVH: graft-versus-host reaktio, TEN: toksinen epidermaalinen nekrolyysi



den ulkopuolella. Näistä hoidoista on pääosin julkaistu vain tapauselostuksia tai pieniä potilassarjoja. Poikkeuksena on hidradenitis suppurativa, jonka hoidosta TNF- $\alpha$ :n estäjä adalimumabilla suoritetaan vaiheen 3 tutkimuksia. TNF- $\alpha$ :n estäjistä Suomessa käytetään poikkeusindikaatioissa useimmiten sairaalassa annettavaa infliksimabia, koska muille biologisille lääkkeille ei ole mahdollista hakea korvattavuutta.

## Lopuksi

Vaikean psoriaasin hoidossa biologiset lääkkeet ovat olleet menestystarina, joka näyttää jatkuvan. Yhteistä uusille hoitomuodoille on, että ne pyrkivät olemaan entistä spesifisempiä ja signaalireiteillä distalisempia, jolloin myös haitat olisivat vähäisempiä. IL-17:n estäjät ovat tähänastisissa psoriaasitutkimuksissa olleet nykyisiä biologisia lääkkeitä parempia, ja pienimolekyyliset oraaliset lääkkeet yhtä tehokkaita tai hieman heikompia. Jälkimmäiset saattavat kuitenkin olla tulevaisuuden tärkeitä hoitomuotoja koska ne ovat todennäköisesti hinnaltaan edullisempia, annetaan suun kaut-

ta, ja niillä on biologisista lääkkeistä poikkeava haittavaikutusprofiili. Ne saattavatkin jatkossa kilpailla – paitsi biologisten lääkkeiden – myös olemassa olevien tablettimuotoisten psoriaasilääkkeiden kanssa myös keskivaikean psoriaasin hoidossa. Kaikilta uusilta lääkkeiltä toivotaan lisäksi nykylääkkeitä parempaa tehon säilymistä pitkäaikaisessa käytössä ja mieluusti myös hyvää tehoa nivelpsoriaasiin.

Atoopisessa ekseemassa biologisten hoitojen kehittyminen on vasta alussa. Toistaiseksi esimerkiksi Th2-tyypin sytokiinien tai IgE:n salpaaminen eivät ole osoittautuneet tehokkaiksi. Kuitenkin aivan viime vuosina on perustutkimuksen avulla löytynyt uusia mahdollisia biologisen hoidon kohteita, kuten esimerkiksi TSLP-signaalireitin estäminen.

Biologiset lääkkeet ovat kalliita, joskin kiristynyt kilpailu ja biosimilaarien tulo markkinoille lähivuosina voivat vaikuttaa hinnoitteluun. Koska lyhytkestoiset lääketutkimukset eivät pysty vastaamaan kysymyksiin hoidon pitkäaikaisvaikutuksista, biologisten hoitojen optimaalinen käyttö edellyttää hoitojen hyötyjen ja haittojen huolellista seuraamista rekisteritutkimuksilla. ■

**TARJA MÄLKÖNEN, LT, ihotautilien ja allergologian erikoislääkäri**

HYKS:n Iho- ja allergiasairaala

PL 160, 00029 HUS

### SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Abbott, MSD, Pfizer, Psoriasisliitto, Janssen, Leo Pharma), luentopalkkio (Abbott, Janssen, Leo Pharma, MSD, Pfizer), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, Janssen, Leo Pharma, Pfizer), muu palkkio (Abbott, Janssen, MSD)

## Summary

### New biological drugs in the treatment of inflammatory skin diseases

Psoriasis is the only skin disease for which biological drug treatments are in use. Three of these are TNF $\alpha$  inhibitors and one, ustekinumab, is an inhibitor of the interleukins (IL) 12 and 23. The new IL-17 inhibitors have proven to be highly efficient, and new low molecular weight drugs such as Janus kinase inhibitors and phosphodiesterase 4 inhibitors may provide a competitive oral alternative to monoclonal antibodies. No biological drugs are available for atopic eczema. The pathogenesis of atopic eczema has, however become more precise, providing several interesting therapeutic targets in the future.

## KIRJALLISUUTTA

1. Psoriaasi (iho ja nivelet) [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.6.2012]. www.kaypahoito.fi.
2. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.6.2012]. www.kaypahoito.fi.
3. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, ym. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008;159:1092–102.
4. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, ym. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011;332:65–8.
5. Kisanid K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, ym. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to TH17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207:299–308.
6. Puel A, Döffinger R, Natividad A, ym. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Exp Med* 2010;207:291–7.
7. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, ym. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1190–9.
8. Papp KA, Leonardi C, Menter A, ym. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1181–9.
9. Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, ym. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol* 2013;168:402–11.
10. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, ym. Efficacy and safety of ustekinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2013;168:412–21.
11. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomised controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011;165:661–8.
12. Reich K, Langley RG, Papp KA, ym. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:1586–96.
13. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, ym. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012;132:304–14.
14. Langley RG, Papp K, Gottlieb AB, ym. Safety results from a pooled analysis of randomised, controlled phase II and III clinical trials and interim data from an open-label extension trial of the interleukin-12/23 monoclonal antibody, briakinumab, in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;27:1252–61.
15. Ryan C, Menter CL, Krueger JG, ym. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:864–7.
16. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:622–7.
17. Lee E, Trepicchio WL, Oestreich JL, ym. Increased expression of interleukin 23p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004;199:125–30.
18. O'Shea JJ. Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis* 2004;63:67–71.
19. Papp KA, Menter A, Strober B, ym. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomised placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012;167:668–77.
20. Ports WC, Khan S, Lan S, ym. A randomised phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2013;169:137–45.
21. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, ym. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol* 2010;159:842–55.
22. Wittman M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther* 2013;3:1–15.
23. Papp KA, Cather JC, Rosoph L, ym. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:738–46.
24. Hao JQ. Targeting interleukin-22 in psoriasis. *Inflammation* 2014;37:94–9.
25. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomised, placebo-controlled and double blind study. *JDDG* 2010;8:990–8.
26. Taieb A, Seneschal J, Mossalayi MD. Biologics in atopic dermatitis. *JDDG* 2012;10:174–8.
27. Simon D, Hösl S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122–8.
28. Palmer C, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, ym. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441–6.
29. Howell MD, Kim BE, Gao P, ym. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150–5.
30. Gutowska-Owsiak D, Schupp AL, Salimi M, ym. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol* 2012;21:104–10.
31. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 responses by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:976–84.
32. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:13–24.