

Basal immunologisk forskning har lagt grunnlaget for legemidler spesifikt rettet mot reseptorer og cytokiner involvert i patogenesen ved psoriasis

Immunterapi mot psoriasis

Psoriasis kan være ødeleggende for selvbylde, samliv og sosial utfoldelse og kan gi grunnlag for full uførhet, særlig ved ledsagende alvorlig artropati. Tidligere ble psoriasis primært sett på som en proliferasjonsforstyrrelse i epidermis med sekundær inflammasjon i dermis. I dag oppfattes sykdommen heller som en autoimmun, inflammatorisk sykdom, der T-celler, særlig T-hjelpeceller, og ulike pro- og antiinflammatoriske cytokiner er involvert i et komplisert samspill (1). Den typiske deskvameringen, som skyldes proliferasjon av keratinocytter, betraktes som et sekundært fenomen.

De fleste behandlingsmetodene ved psoriasis har immunsuppressiv effekt. Bivirkninger er relativt hyppige, bl.a. lever- og beinmargstoksitet (metotreksat), nyretoksitet (ciklosporin), fosterskader (retinoider) og økt fare for hudkreft (PUVA). Slike bivirkninger begrenser bruken, og behandlingsmetodene er i hovedsak forbeholdt dem med særlig uttalt sykdom. Lokalbehandling med kortikosteroider kan gi hudatrofi, og både kortikosteroider og calcipotriol, en vitamin D-analog, skal vanligvis bare anvendes ved moderat utbredt utslett.

De siste årene har ny innsikt i patogenesen ved psoriasis ført til utvikling av nye midler rettet mot flere trinn i sykdomsprosessen. Oppdagelsen av ciklosporins effekt på psoriasis var på mange måter starten på denne utviklingen (2). Ciklosporin supprimerer T-celle-responsen via inhibering av calcineurin og inflammasjonsfremmende cytokiner. Nyere midler, som nå er under klinisk utprøving, kan i hovedsak deles i to grupper: antistoffer rettet inn mot en modulering av cytokiner og antistoffer rettet mot T-celler.

Infliximab, som omtales av Morten Dalaker & Jon Helge Bonesrønning i dette nummer av Tidsskriftet (3), tilhører gruppen cytokinmodulerende midler. Infliximab er et monoklonalt antistoff mot tumornekrosefaktor- α (TNF- α), som spiller en viktig rolle ved utvikling av psoriasis (4). Etanercept, en annen TNF- α -inhibitor, har også vist effekt ved psoriasis (5). Infliximab er i flere land godkjent til bruk ved Crohns sykdom og revmatoid artritt, og erfaringene med infliximab er langt større ved disse sykdommene enn ved psoriasis. Det er beskrevet antistoffdannelse under behandlingen, og behandlingen kan gi infusjonsreaksjoner. Mer bekymringsfullt er alvorlige infeksjoner, inkludert reaktivering av tuberkulose. Det er enkeltrapporter om utvikling av systemisk lupus erythematosus, forverring av multipl sklerose, allergiske reaksjoner og aplastisk anemi ved bruk av etanercept (6). Hos de fleste pasientene tolereres infliximab og etanercept likevel godt, og begge midlene kan kombineres med metotreksat. Behandling med andre anticytokiner, bl.a. anti-interleukin-8 og anti-interferon- γ , er under utvikling (2).

En annen terapeutisk tilnærming er basert på hemning av T-celleaktivitet ved hjelp av antistoffer mot reseptorer på T-cellene, bl.a. CD25, og hemning av kostimulerende molekyler som fremmer bindingen mellom antigenpresenterende celler og T-celler. Et eksempel på det siste er alefacept, et rekombinant fusjonsprotein av IgG og et lymfocytffunksjonsassosiert antigen (LFA), som binder seg på T-cellers CD2-reseptor og reduserer antallet sirkulerende hukommelsesceller. Gitt intravenøst ukentlig i 12 uker har alefacept vist statistisk signifikant bedre effekt enn placebo, men effekten er

begrenset og ikke alle pasientene responderer. Graden av reduksjon i antall sirkulerende hukommelsesceller under behandlingen samsvarte med graden av klinisk bedring (7). Efalizumab er et monoklonalt antistoff som blokkerer et kostimulerende signal i T-celleaktiveringen på en liknende måte; i tillegg hemmer det vandringsvirkningen av T-celler ved å blokkere deres adhesjon til endotelcellene. Efalizumab har vist klinisk effekt på psoriasis i fase II-studier (8), men flere pasienter får oppblomstring av psoriasis ved seponering. Ukentlig behandling i opptil ett år har ikke gitt tegn på alvorlige bivirkninger. Antistoffer rettet mot andre reseptorer på T-cellene er under utvikling (2).

Langtidseffektene ved de nye immunmodulerende midlene mot psoriasis er i stor grad ukjente. Bl.a. er man bekymret for mulig kreftutvikling. Midlene er dyre. Deres viktigste svakhet er likevel at ikke alle pasientene responderer på behandlingen. Både av medisinske, etiske og økonomiske grunner er disse midlene bare aktuelle hos pasienter med særlig uttalt psoriasis der annen behandling ikke har gitt tilfredsstillende effekt. Midlene representerer viktige fremskritt i forståelsen av patogenesen ved psoriasis og i bestrebelsene med å finne mer effektive behandlingsmetoder. Hvis det blir mulig å forhåndsidentifisere hvilke pasienter som vil respondere på et legemiddel, kan behandlingen på et farmakogenetisk grunnlag skreddersys den enkelte pasient. Dette er spennende utsikter, men foreløpig spekulativt. Psoriasis vil nok i mange år forbli en frustrerende sykdom for dem som er rammet.

Petter Jensen Gjersvik

petter.gjersvik@legeforeningen.no
Tidsskrift for Den norske lægeforening
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Petter Gjersvik (f. 1952) er dr.med. og spesialist i hud- og veneriske sykdommer. Han er medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Forfatteren har tidligere mottatt reisestøtte fra Novartis, som produserer ciklosporin. Hans ektefelle er ansatt i Novartis.

Litteratur

1. Bjerke JR. Huden som immunologisk organ. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 793–6.
2. Griffiths CEM. Immunotherapy for psoriasis: from serendipity to selectivity. Lancet 2002; 359: 279–80.
3. Dalaker M, Bonesrønning JH. Behandling med anti-TNF- α -antistoff og metotreksat mot alvorlig psoriasis. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1070–1.
4. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. Lancet 2001; 357: 1842–7.
5. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriasis arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 385–90.
6. Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. Arch Dermatol 2002; 138: 686–8.
7. Ellis CN, Krueger GG, for The Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. N Engl J Med 2001; 345: 248–55.
8. Gottlieb AB, Kruger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. Arch Dermatol 2002; 138: 591–600.