

Biological therapy for psoriasis

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACT:

PUVABANDITSIN P. BIOLOGICAL THERAPY FOR PSORIASIS. THAI J DERMATOL 2004; 20: 1-9.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Psoriasis is a chronic abnormal activated T cell-mediated disorder from unknown antigen stimulation. Recently targeted T cell modulators were approaches with satisfactory results. This article reviews the basic knowledge of biological therapy for psoriasis.

Key words: biological therapy, psoriasis

บทคัดย่อ:

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน การรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยสารชีวโมเลกุล วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 1-9.

สาขาวิชาตจวทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคสะเก็ดเงินเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของ T cell ทำให้เกิดการหลั่งสารชีวโมเลกุลหลายชนิด ในปัจจุบันมีการพัฒนาสารกลุ่มชีวโมเลกุลมารักษาโรคสะเก็ดเงิน บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลพื้นฐานเพื่อให้แพทย์ได้เข้าใจหลักการรักษาด้วยสารดังกล่าว

คำสำคัญ: การรักษาด้วยสารชีวโมเลกุล, โรคสะเก็ดเงิน

ในอดีตโรคสะเก็ดเงินเข้าใจว่าเกิดจากความผิดปกติของการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง แต่ปัจจุบันมีข้อพิสูจน์ว่า โรคสะเก็ดเงินเกิดจากการแปรปรวนของระบบ

ภูมิคุ้มกัน¹⁻³ จึงทำให้การรักษาเปลี่ยนรูปแบบจากยาเพื่อลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังเป็นยาเพื่อปรับสภาพภูมิคุ้มกัน และด้วยความเจริญก้าวหน้าทางชีวโมเลกุล

(molecular biology) มีการสังเคราะห์สารด้วย biotechnology ได้สารบริสุทธิ์ของกลุ่มโมเลกุลซึ่งพบภายในเซลล์ (biological product) หลายชนิดในปริมาณพอที่จะนำไปรักษาผู้ป่วยได้มีรายงานประสิทธิผลของสารชีวโมเลกุลช่วยบรรเทาอาการของโรคหลายโรค เช่น rheumatoid arthritis, Crohn's disease และ acute solid organ transplantation rejection สารที่มีใช้แพร่หลาย คือ anti TNF, monoclonal antibody OKT3 ฯลฯ จึงมีการนำสารกลุ่มนี้มารักษาโรคสะเก็ดเงิน

จากการศึกษาพยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงิน พบมีการตอบสนองของ T cell ผิดปกติ มีการหลั่งของ cytokine แบบ TH1^{4,5} มีรายงานการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยสารชีวโมเลกุลครั้งแรกด้วยสาร DAB389IL2⁶ แต่ยังมีผลข้างเคียงสูง จึงมีการใช้สารอื่นแทน ในระยะ 3-4 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาหาสารชีวโมเลกุลอีกหลายชนิดเพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินพบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรัง ยังไม่มียารักษาให้หายขาดได้ ยาใหม่จึงสร้างความหวังให้ผู้ป่วย เพื่อให้แพทย์มีความเข้าใจเรื่อง biological therapy จะขอเรียบเรียงเป็นหัวข้อดังนี้

1. Biological therapy คืออะไร

สาร biological⁷ เป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์อาจเป็นฮอร์โมน, neuroactive compounds หรือ immunoreactive compound สารนี้จะออกฤทธิ์ในระดับเซลล์เพื่อปรับระบบภูมิคุ้มกันหรือทดแทนสารที่ขาดภายในร่างกาย สาร biological สกัดได้จากสิ่งมีชีวิต เช่น มนุษย์ พืช สัตว์ หรือเชื้อจุลินทรีย์ ในปัจจุบันสามารถสกัดได้จากเซลล์เพาะเลี้ยงและนำมารักษาโรคเรื้อรังด้วยการรักษาด้วยสารนี้ว่า biological therapy

สาร biological ที่ใช้แพร่หลายมานานแล้ว ได้แก่ อินซูลิน เคมีสกัดจากหมูต่อมาใช้เทคนิค DNA recombinant สามารถสังเคราะห์อินซูลินแบบเหมือนร่างกายสร้างได้ (human insulin) ปัจจุบันสารอินซูลินจึงมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูง ส่วน growth hormone ก็สามารถสังเคราะห์ได้เช่นกัน สาร erythropoietin หรือ platelet growth hormone ซึ่งใช้รักษาโรคเลือดก็เป็น biological agents เช่นกัน ในปัจจุบันสารชีวโมเลกุลหลายตัวในกลุ่ม cytokine, lymphokine เช่น interleukin, interferon, colony stimulating factor, tumor necrosis factor ฯลฯ สามารถสังเคราะห์จากเซลล์เพาะเลี้ยงได้ สารกลุ่มนี้ได้นำมาทดลองรักษาโรคหลายโรคพบว่าได้ผลดี นอกจากสาร cytokine แล้วยังมีการสังเคราะห์ส่วนของผนังเซลล์หรือตัวเกาะบนผิวเซลล์ (receptor) อีกหลายชนิด เมื่อนำสารดังกล่าวมาทดลองใช้พบว่าสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ได้เช่นกัน

2. สาร biological ที่นำมาใช้รักษาโรคในปัจจุบันมีวิธีสังเคราะห์ได้กี่แบบ

การสังเคราะห์สาร biological⁷⁻¹⁰ ในขั้นแรกเป็นการตัดต่อ DNA recombinant ให้ได้สารที่ต้องการก่อน แล้วนำไปขยายปริมาณในเซลล์เพาะเลี้ยง เมื่อมีปริมาณมากจึงสกัดเป็นสารบริสุทธิ์ สารสังเคราะห์มี 3 แบบ คือ

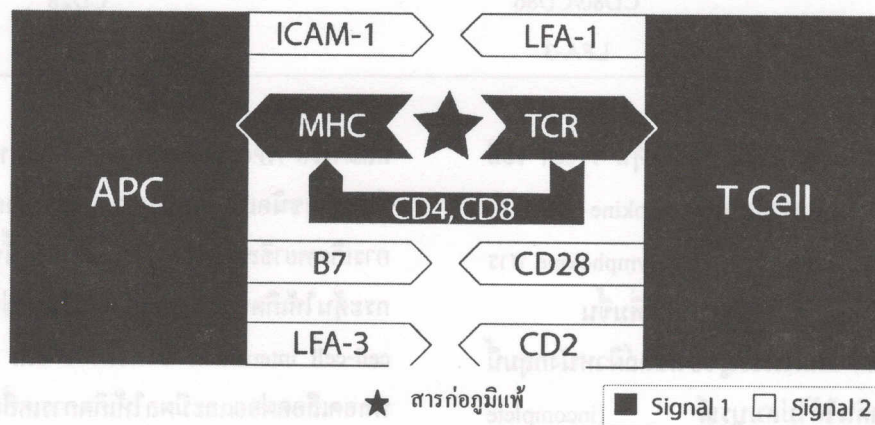
2.1 สารสังเคราะห์โปรตีน (recombinant human protein) เป็นการสังเคราะห์สารให้เหมือนโปรตีนของคนและนำไปใช้ทดแทนในโรคซึ่งขาด เช่น อินซูลิน, growth hormone ฯลฯ

2.2 สารสังเคราะห์แบบสารต้านภูมิคุ้มกันบริสุทธิ์ เพื่อยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (monoclonal antibody = mab) สารสังเคราะห์กลุ่มนี้ในระยะแรกใช้

ทำลายเซลล์มะเร็ง หรือลดภาวะต่อต้านเมื่อปลูกถ่ายอวัยวะ ในปัจจุบันได้มีการนำสารนี้มารักษาโรคที่มีการแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกัน โดยสารนี้เมื่อเกาะเกี่ยวกับส่วนประกอบโมเลกุลภายในเซลล์ซึ่งหมุนเวียนในกระแสโลหิตหรือเซลล์ภายในเนื้อเยื่อ จะทำให้การ

ทำงานของเซลล์ดังกล่าวเสื่อมลง สารกลุ่มนี้ใช้ชื่อ -mab ต่อท้าย

2.3 Fusion protein เป็นโมเลกุลของสารเกาะกับสารซึ่งมีพิษ (toxin) เมื่อโมเลกุลผ่านเข้าไปในเซลล์ สารพิษจะแยกเป็นอิสระทำลายเซลล์ สารกลุ่มนี้ใช้ชื่อ -cept ต่อท้าย



ภาพที่ 1

3. การแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกันของโรคสะเก็ดเงินมีอะไรบ้าง¹¹

ในภาวะปกติชั้นผิวหนังจะมี CD4+ T cell ในชั้นหนังแท้ และพบ CD8+ T cell ในชั้นหนังกำพร้า ส่วน CD4+ และ CD8+ T cell ซึ่งอยู่ในกระแสโลหิตก็จะหมุนเวียนผ่านเข้าไปในชั้นผิวหนังตลอดเวลา

พยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบันเชื่อว่ามีการก่อภูมิคุ้มกันขึ้นในชั้นหนังกำพร้า และเมื่อ Langerhan cell (antigen presenting cell = APC) ได้รับสัญญาณจากสารก่อภูมิแพ้จะกระตุ้น activated T cell ในต่อมน้ำเหลืองพร้อมกับมี memory T cell เกิดขึ้นและเมื่อผิวหนังได้รับสารก่อภูมิแพ้ตัวเดิมอีกครั้งก็จะเกิด activation ของ T cell

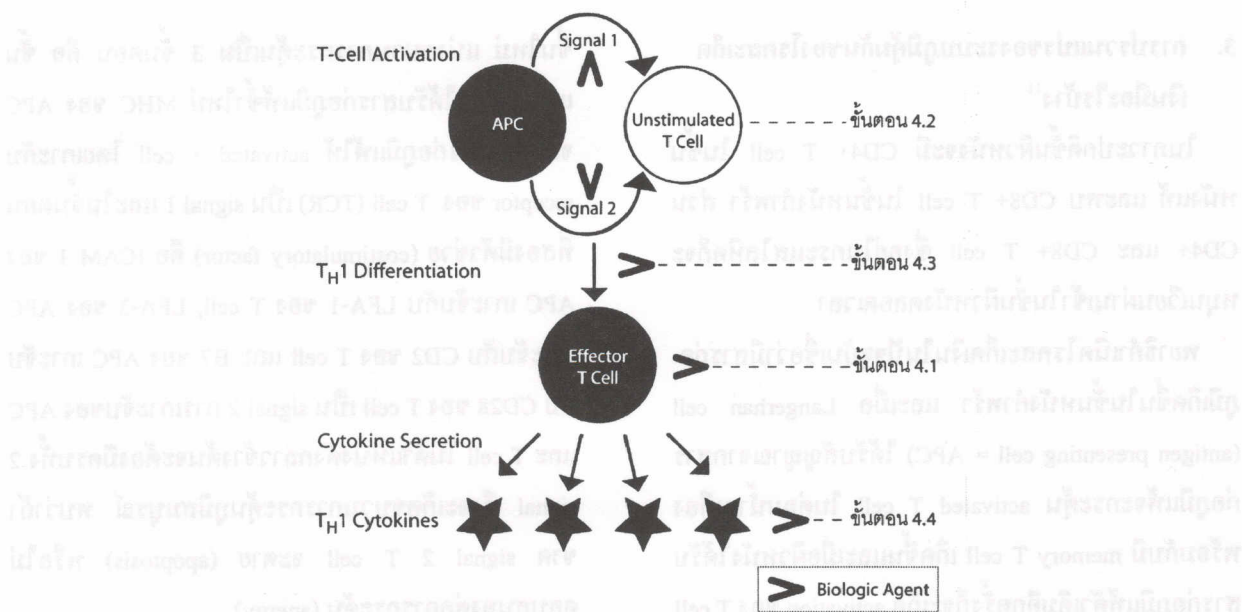
ขึ้นใหม่ แบ่งขบวนการกระตุ้นเป็น 3 ขั้นตอน คือ ขั้นแรก APC ได้รับสารก่อภูมิแพ้เข้าไป MHC ของ APC จะแสดงสารก่อภูมิแพ้ให้ activated T cell โดยเกาะกับ receptor ของ T cell (TCR) เป็น signal 1 และในขั้นตอนที่สองมีตัวช่วย (costimulatory factor) คือ ICAM 1 ของ APC เกาะจับกับ LFA-1 ของ T cell, LFA-3 ของ APC เกาะจับกับ CD2 ของ T cell และ B7 ของ APC เกาะจับกับ CD28 ของ T cell เป็น signal 2 การเกาะจับของ APC และ T cell ในตำแหน่งดังกล่าวข้างต้นจะต้องมีครบทั้ง 2 signal จึงจะเกิดขบวนการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน พบว่าถ้าขาด signal 2 T cell จะตาย (apoptosis) หรือไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น (anergy)

ตารางที่ 1 Potential Targets for Biologic Agents

	Antigen-Presenting Cell	T Cell
Signal 1	MHC antigen	T-cell receptor/CD3
	MHC-I	CD8
	MHC-II	CD4
Signal 2	ICAM-1	LFA-1
	CD80/CD86	CD28
	LFA-3	CD2

ในขั้นตอนที่สามเมื่อ T cell ถูกกระตุ้น T cell จะมี การแบ่งตัวเพิ่มขึ้นและมีการคัดหลั่ง cytokine (IFN- γ , INF- α , IL2, IL12, IL20 ฯลฯ) และ lymphokine สาร เหล่านี้จะกระตุ้นให้เซลล์ผิวหนังแบ่งตัวเพิ่มขึ้น (hyperproliferation) แต่การเจริญของเซลล์ผิวหนังกลุ่มนี้ จะสร้างสารเคอราตินได้ไม่สมบูรณ์ (incomplete keratinization) สารคัดหลั่งเหล่านี้ยังทำให้เซลล์ผิวหนัง

และ/หรือ APC และ/หรือ monocyte หลั่ง cytokine อื่น อีกหลายชนิดเพิ่มขึ้นตามมา สารดังกล่าวยังจะมีผลต่อ การเกิดพยาธิสภาพของโรค นอกจากนั้นยังมีปัจจัยอื่นๆที่ กระตุ้นให้เกิดรอยผื่นสะเก็ดงาได้ เช่น ขบวนการเกิด cell-cell interaction ซึ่งทำให้ T cell เกาะกับเซลล์ผื่น หลอดเลือดฝอยและมีผลให้เกิดการเคลื่อนย้ายของ T cell ออกนอกหลอดเลือด ฯลฯ



ภาพที่ 2

4. รูปแบบและขั้นตอนการรักษาโรคสะเก็ดเงินโดยสารชีวโมเลกุลมีอะไรบ้าง^{7,11}

จากการศึกษาการแปรปรวนระบบภูมิคุ้มกันของโรคสะเก็ดเงินดังกล่าวข้างต้น การรักษา ด้วยสารชีวโมเลกุลจึงแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน^{11,12}

4.1 การรักษาด้วยสารชีวโมเลกุลเพื่อลด pathologic activated T cell

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ T cell เป็นสาเหตุของโรคสะเก็ดเงิน และในรอยผื่นจะพบ memory T cell (CH45Ro+) เพิ่มขึ้น ดังนั้นถ้าให้สารชีวโมเลกุลซึ่งสามารถเลือกทำลายเฉพาะ CH45Ro+ ของโรคสะเก็ดเงินได้ก็จะทำให้ผื่นดีขึ้นโดยไม่กดภูมิคุ้มกันด้านอื่นๆ และยังพบว่าอาการทุเลาของผื่นหลังจากได้สารนี้จะคงอยู่ในระยะยาวนาน เพราะขบวนการสร้าง memory T cell ขึ้นใหม่จะต้องใช้เวลา

4.2 การให้สารชีวโมเลกุลลดการกระตุ้น activated T cell

ผื่นสะเก็ดเงินเกิดจาก activated T cell ถูกกระตุ้นซ้ำ ดังนั้นการให้สารระงับการติดต่อกันระหว่าง APC กับ T cell ใน signal 1 และ signal 2 จะมีผลให้ T cell ไม่ถูกกระตุ้น และสารดังกล่าวยังอาจปิดกั้นไม่ให้ T cell เกาะเซลล์ผิวหนังหลุดลอกผาย และระงับการเคลื่อนย้ายของ T cell เข้าในชั้นผิวหนัง มีสารชีวโมเลกุลหลายชนิดจะทำให้การเกาะจับของ APC และ T cell ไม่สมบูรณ์

4.3 การเบี่ยงเบนภาวะภูมิคุ้มกัน (immune deviation)

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงในผื่นสะเก็ดเงินเป็น TH1 cytokine (IL2, IFN- γ)^{12,13} การทำให้ TH2 cytokine สูงขึ้นอาจช่วยลดการสร้าง TH1 cytokine ได้

4.4 ปิดกั้น activity ของ inflammatory cytokine

รอยผื่นเกิดจาก cytokine หลายชนิดซึ่งสร้างจาก T cell, dendritic cell, monocyte และเซลล์ผิวหนังในบริเวณรอยผื่น เชื่อว่า cytokine เหล่านี้ทำให้เกิด angiogenesis และส่งเสริมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น สาร cytokine ดังกล่าวคือ TFN- α หรือ IL8 ฯลฯ ดังนั้นการให้สารต่อต้าน cytokine เหล่านี้จะช่วยลดความรุนแรงของผื่นได้

5. รูปแบบและวิธีการบริหารยา biological therapy มีกี่แบบ^{7,11}

เนื่องจากสารกลุ่มนี้มีขนาดโมเลกุลใหญ่⁷ ไม่สามารถดูดซึมผ่านผิวหนังและสาร biological เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งจึงถูกย่อยสลายได้ด้วยน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหาร ถ้ารับประทานจะไม่ได้ผล ยาส่วนใหญ่ต้องบริหารโดยการฉีดเข้าชั้นไขมันหรือเข้าหลอดเลือดเป็นระยะๆ ในปัจจุบันมีความพยายามพัฒนาสารบางตัวให้เป็นยารับประทาน

6. สารชีวโมเลกุลที่มีใช้มีอะไรบ้าง

สารชีวโมเลกุลซึ่งใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินมี¹⁴ดังนี้

6.1 Alefacept (LFA-3 TIP)^{14,15,16} เป็น fusion protein ของ LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen-3) กับ Fc portion ของ human IgG สาร alefacept จะเกาะกับ T cell ซึ่งมี CD2 และ natural ligand ของ LFA-3 ทำให้ T cell เกิด apoptosis พบว่าเมื่อผู้ป่วยสะเก็ดเงินได้รับการรักษาด้วย alefacept จำนวน memory T cell จะลดลงหลังได้ยาเพียงครั้งเดียว จากการศึกษาในผู้ป่วยสะเก็ดเงินพบว่าหลังได้รับ alefacept 7.5-15 มิลลิกรัม/สัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์ หนึ่งในสามของผู้ป่วยจะมีรอยผื่นทุเลามากกว่าร้อยละ 70 และมีระยะสงบนาน 8 เดือนโดยไม่มีผลข้างเคียง และเมื่อให้ยาซ้ำก็จะได้ผลดี หนึ่งในสองของผู้ป่วยรอยผื่นทุเลาร้อยละ 50

และหนึ่งในห้าผู้ป่วยร้อยละ 75 ยา alefacept ได้รับอนุญาตจากอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน

6.2 **Denileukin Difitox (DAB³⁸⁶ IL2)⁶** เป็นสารชีวโมเลกุลตัวแรกที่ทำนารักษาโรคสะเก็ดเงิน ยาเป็น fusion protein ของ IL2 กับ diphtheria toxin เมื่อยานี้ผ่านเข้าไปใน activated T cell สาร toxin จะแยกออกเป็นสารพิษทำลาย T cell แต่ยานี้มีผลข้างเคียงสูง และอยู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.3 **Efalizumab (anti CD11a)¹⁷⁻²⁰** เป็น humanized monoclonal Ab จะจับกับ CD11a บน T cell เนื่องจาก CD11a เป็นส่วนประกอบภายใน LFA 1 ซึ่งจะเกาะกับ ICAM 1 ของ APC เป็น costimulatory signal 2 ในชั้นผิวหนัง และยังพบว่าเมื่อ activated T cell ของผู้ป่วยสะเก็ดเงินเคลื่อนมาในกระแสโลหิต LFA 1 ของ T cell จะเกาะกับ ICAM-1 ในบริเวณหนังหลุดลอกฝอยที่จะเกิดรอยคันและ LFA 1 ยังช่วยให้มีการเคลื่อนตัวของ T cell เข้าในรอยคัน เนื่องจาก efalizumab ทำให้ LFA 1 ไม่เกาะกับ ICAM1 จึงมีฤทธิ์ 3 จุด คือ ในเซลล์ APC หนังหลุดลอกฝอยและเซลล์ผิวหนัง จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยรอยคันทุเลาหายร้อยละ 75 และร้อยละ 62 ของผู้ป่วยรอยคันทุเลาหายลดเหลือร้อยละ 50 พบผลข้างเคียงคือปวดศีรษะเล็กน้อย ไข้ และหนาวสั่นแต่อาการจะไม่รุนแรง ยานี้กำลังจะได้รับอนุญาตให้รักษาโรคสะเก็ดเงินได้

6.4 **IDEC-114** เป็น antiCD80 เนื่องจาก costimulatory signal ของการเกิดผื่นสะเก็ดเงินจะมีการกระตุ้นผ่าน APCsCD80 และ CD28 T cell ยานี้อยู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.5 **Daclizumab (anti CD25)** เป็นสารซึ่งใช้ในการป้องกัน acute renal transplantation rejection สาร daclizumab จะจับกับ CD25 ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน IL2 receptor ของ T cell พบว่า IL2 ทำให้เกิดการแบ่งตัวของ T cell (T cell growth factor) ยายู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.6 **Siplizumab** เป็น humanized monoclonal antibodyต่อต้าน CD2 expressed จะ block costimulatory signal CD2-LFA-3 พบว่า siplizumab ทำให้ lymphocyte ในกระแสโลหิตลดลงเหมือน alefacept ยายู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.7 **Oprelvekin (human IL 11)** สารนี้เป็น TH2 cytokine ใช้รักษา thrombocytopenia และกำลังทดลองรักษาโรคสะเก็ดเงิน ยายู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.8 **Recombinant human IL 10²¹** เชื่อว่า IL 10 จะทำให้ TH 1 response ลดลง พบว่าช่วยรักษาสะเก็ดเงิน²¹ ได้ ยายู่ในระยะทดลอง phase 2

6.9 **Etanercept และ Infliximab (TNF- α)²²⁻²⁴**
Etanercept เป็น fusion protein ใช้ฉีดใต้ผิวหนัง ส่วน Infliximab เป็น monoclonal antibody INF- α ต้องให้ทางหลอดเลือด ปัจจุบันใช้รักษา rheumatoid arthritis และ Crohn disease และพบว่า etanercept ยังจะช่วยให้อาการปวดข้อและผื่นของโรคสะเก็ดเงินทุเลาได้เช่นกัน ยานี้อนุญาตให้ใช้รักษาโรคอื่นแต่สำหรับโรคสะเก็ดเงินยังอยู่ในการทดลอง phase 2

6.10 **ABX-IL8** สารนี้จะจับ IL 8 ที่สร้างจากเซลล์ผิวหนังและ T cell พบสาร IL8 ในรอยผื่นสะเก็ดเงินเพิ่มขึ้น สาร IL8 จะกระตุ้นให้ neutrophil และ lymphocyte เข้ามาในรอยผื่น ยายังอยู่ในระยะการทดลอง phase 2

6.11 SMART antiIFN- γ . เป็น humanized cytokine ยากลุ่มนี้เพิ่งเริ่มทดลอง phase I monoclonal antibody จะทำลาย IFN- γ ซึ่งเป็น TH 1

ตารางที่ 2 Biologic therapies for psoriasis (approved or in late-stage clinical evaluation)

Generic name	Class	Target	Mechanism of action	Administration	Phase of development
Infliximab (Remicade,Centocor)	Chimeric, monoclonal antibody TNF- α and murine variable regions and human IgG1 region.	TNF- α	Bind the postsecretory cytokine,TNF- α	IV infusion over 2 hours,weeks 0,2,and 6	2
Etanercept (Enbrel,Amgen)	TNF type II receptor-and human IgG1 Fc region antibody fusion protein	TNF- α (also binds TNF- α)	Bind the postsecretory cytokine,TNF- α	SC,twice weekly	3
Efalizumab (Raptiva,Genentech)	Humanized monoclonal antibody	Anti- CD11a Chain of LFA-1	Block T-cell activation or migration	SC,once weekly	Field
Alefacept (Amevive,Biogen)	Receptor- fusion protein,LFA-3 and a human IgG1Fc region	LFA-3	Eliminate pathologic T cells	IV push/IM,once weekly	Approved

7. ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยสารชีวโมเลกุล

ผลข้างเคียงในระยะยาวของยาใหม่คงจะต้องเฝ้าติดตาม แต่เนื่องจากสารชีวโมเลกุลจะออกฤทธิ์เฉพาะที่ และมีความจำเพาะกับชนิดของเซลล์ ผลข้างเคียงจึงต่ำมาก โดยสารเหล่านี้จะไม่มีผลข้างเคียงต่อดับ ไต หรือไข

กระดูกเหมือนยารับประทาน methotrexate cyclosporine หรือ acitretin และเนื่องจากยาเป็น โปรตีนจึงมีการสันดาปเช่นเดียวกับโปรตีนที่สร้างในร่างกาย ยากลุ่มนี้ไม่พบ drug interaction กับยาอื่น ยาไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง

และไม่มีผลต่อทารกในครรภ์ ผลข้างเคียงของยาเท่าที่มีรายงานคือ

1. Cytokine release syndrome จะพบอาการไข้ ปวดศีรษะ ผื่น ปวดท้องและความดันโลหิตต่ำลง แต่อาการนี้พบน้อยและพบเฉพาะสารชีวโมเลกุลซึ่งเกาะกับ CD3 เท่านั้น

2. การแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกัน เพราะสารชีวโมเลกุลลดการทำงานของภูมิคุ้มกัน จึงอาจมีผลต่อเซลล์บางตัว เช่น alefacept จะลด memory T cell หรือ infliximab ซึ่งลด TNF อาจมีผลให้เกิดการติดเชื้อไวรัสเพิ่มขึ้น แต่ถ้าการเปลี่ยนแปลงเป็นเฉพาะจุดที่ก่อให้เกิดผื่นสะเก็ดเงินจริงก็ยังไม่ผลต่อระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ

8. คลินิกโรคผิวหนังจะมีรูปแบบเปลี่ยนไปเช่นใดเมื่อต้องให้การรักษาด้วย biological therapy²⁵

เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะต้องบริหารด้วยการฉีดได้ผิวหนังหรือหยดเข้าหลอดเลือด ดังนั้นคลินิกคงต้องมีบุคลากรซึ่งสามารถฉีดยาเข้าหลอดเลือดได้ สถานที่จะต้องกว้างขวางพอที่ให้ผู้ป่วยพักผ่อนได้ และต้องเตรียมอุปกรณ์การฉีดยาเพิ่มขึ้น

9. Biological therapy จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเวชปฏิบัติโรคผิวหนัง²⁶ อย่างไร

เนื่องจาก biological therapy มีความปลอดภัยสูง เพราะเป็นการรักษาเฉพาะจุด โดยมีเป้าหมายกับเซลล์ซึ่งผิดปกติเท่านั้น ดังนั้นแผนการรักษาโรคสะเก็ดเงินจะต่างไปจากเดิม โดยในระหว่างการรักษาไม่จำเป็นต้องตรวจเลือด ตรวจปัสสาวะ ไม่ต้องเจาะตับ หรือตรวจพิเศษอื่น ผู้ป่วยไม่ต้องเสียเวลาหายาที่เหนียวเหนอะหนะ ไม่ต้องรับประทานยาซึ่งส่วนใหญ่มีผลข้างเคียง (คลื่นไส้อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อ ฯลฯ) ผู้ป่วยไม่ต้องเสียเวลาเดินทางมาโรงพยาบาลเพื่อฉีดยารั้วอัลตราไวโอเลต

เนื่องจากยา biological ยังมีราคาแพง การสั่งใช้ให้ผู้ป่วยทุกรายยังคงมีปัญหา แต่ถ้ายามีประสิทธิภาพสูง วิธีการรักษาสะดวกสบายและยาไม่มีผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น การเรียกร้องที่จะใช้ยานี้ในอนาคตคงเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งเคยวนเวียนเปลี่ยนคลินิกเพื่อหาวิธีการรักษาใหม่ๆ คงจะพอใจกับ biological therapy เพราะมีคุณภาพชีวิตเหมือนกับคนปกติ เพียงแต่ต้องฉีดยาเองทุก 1-2 สัปดาห์เท่านั้น

References

1. Mueller W, Herrmann B. cyclosporine A for psoriasis. N Engl J Med 1979; 30:555.
2. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. JAMA 1986; 256:3110-6.
3. Gilhar A, David M, Ullmann Y, Berkutski T, Kalish RS. T-lymphocyte dependence of psoriatic pathology in human psoriatic skin grafted to SCID mice. J Invest Dermatol 1997;109:283-8.
4. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. N Engl J med 1999; 341:1817-28.
5. Bonifati C, Ameglio F. cytokine in psoriasis. Int J Dermatol 1999; 38:241-51.
6. Bagel J, Garland WT, Breneman D, Holick M, Littlejohn TW, Crosby D, et al. Administration of DAB389IL-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double-blind, phase II multicenter trial. J Am Acad Dermatol 1998; 38:938-44.
7. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. Arch Dermatol 2002;138:657-63.
8. Bruggemann M, Neuberger MS. Strategies for expressing human antibody repertoires in transgenic mice. Immunol Today 1996;17:391-397.
9. Parren PW. Preparation of genetically engineered monoclonal antibodies for human immunotherapy. Hum Antibodies Hybridomas. 1992;3:137-145
10. Stigbrand T, Ahlstrom KR, Sundstrom B, Makiya R, Stendahl U. Alternative technologies to generate monoclonal antibodies. Acta Oncol 1993;32:841-844.
11. Mehls SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis in biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003, 49:S44-S50.
12. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, et al. T cells involved in Psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. J Invest Dermatol 1994; 102:145-9.

13. Huang BB, Bonish BK, Chaturvedi V, Qin JZ, Nickoloff BJ. Keratinocyte CDw60 expression is modulated by both a Th-1 type cytokine IFN-gamma and Th-2 cytokine IL-4 and IL-13: relevance to psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 305-12.
14. Krueger CG, Gottlieb AB. Immunobiologicals in dermatology skin In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Golsmith LA and Katz SI, editors. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003; 2457-2463.
15. Magilavy D, Krueger GG. The response of chronic plaque psoriasis to Amevive (LFA3TIP) and the selective suppression of peripheral memory/effector T cells (CD45RO*) versus naive T cells (CD45RA*) is linked to serum levels of LFA3TIP. *J Invest Dermatol* 2000;114:776.
16. Gerald GK, Kristina PC. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003 August;49(2) : s87-s97.
17. Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, Ling M, Lebwohl M, Kang S, et al. Effect of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:428-35.
18. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:665-674.
19. Gottlieb A, Miller B, Chaudhari U, et al. Clinical and histologic effects of subcutaneously administered anti-CD11a (hu1124) in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 840.
20. Craig LL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003 August; 49(2):s98-s104.
21. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, et al. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase II trial. *Arch Dermatol* 1999; 135:187-192.
22. Chauhdhary U, Romano P, Mulcahy LD, Dolley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1842-1847.
23. Ben G, Jennifer CC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003 August; 49(2):s105-s111.
24. Alice BG. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003 August; 49(2):s112-s117.
25. Mark C, Melodie Y. Integrating biologic therapies into a dermatology practice: Practical and economic considerations. *J Am Acad Dermatol* 2003 August; 49(2):s139-s.
26. Jane Choi, John YM Koo. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003 August; 49(2):s57-s61.