

# **Immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö koirilla ja kissoilla**

**Ella Hepolehto,**

**Helsingin yliopisto, Eläinlääketieteellinen tiedekunta**

**Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto,**

**Farmakologian ja toksikologian oppiaine**

**2016**



## Sisällysluettelo

KÄYTETYT LYHENTEET JA TERMIT.....	4
1 JOHDANTO.....	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS .....	6
2.1 Immuunijärjestelmä.....	6
2.2 Immuunivälitteiset sairaudet ja niiden patogeenesi.....	8
2.2.1 Elinsiirron hyljintä.....	10
2.3 Immunosuppressiivisten lääkkeiden jaottelu ja vaikutusmekanismit .....	11
2.3.1 Immunosuppressiivisten lääkkeiden haittavaikutukset .....	12
2.4 Kalsineuriini-inhibiittorit siklosporiini, takrolimuusi (FK506) ja pimekrolimuusi.....	14
2.4.1 Siklosporiini.....	15
2.4.2 Takrolimuusi.....	19
2.4.3 Pimekrolimuusi.....	20
2.5 Atsatiopriini .....	20
2.6 Syklofosfamidi .....	22
2.7 Klorambusiili .....	23
2.8 Oklasitinibi.....	24
2.9 Vinkrisitiini.....	26
2.10 Leflunomidi .....	27
2.11 Mykofenolaattimofetiili (MMF).....	28
2.12 Ihmisen suonensisäinen immunoglobuliini (hIVIG).....	29
2.13 Sirolimuusi eli rapamysiini.....	30
2.14 Danatsoli .....	31
2.15 Kultayhdisteet.....	31
3 POHDINTA.....	32
KIRJALLISUUSLUETTELO .....	34
LIITE: IMMUNOSUPPRESSIIVISTEN LÄÄKKEIDEN ANNOSTUKSET.....	45

## KÄYTETYT LYHENTEET JA TERMIT

A77 1726 = terileflunomidi, leflunomidin aktiivinen metaboliatuote

6-MP = 6-merkaptopuriini, atsatiopriinin metaboliatuote

6-TGN = 6-tioguaaniini nukleotidi, 6-MP:n metaboliatuote

DAMP = damage-associated molecular patterns, solutuhosta kertova molekyyli

*de novo* = synteesi, jossa yksinkertaisista molekyyleistä muodostetaan molekyylikomplekseja kuten DNA:ta tai RNA:ta

FeLV = feline leukemia virus, kissan leukemia virus

FIV = feline immunodeficiency virus, kissan immuunikatovirus

FK506 = takrolimuusi

FKBP = FK506-binding protein, takrolimuusia sitova proteiini

hIVIG = human intravenous immunoglobulin, ihmisen suonensisäinen immunoglobuliini

IBD = inflammatory bowel disease, tulehduksellinen suolistosairaus

Ig = immunoglobuliini, vasta-aine

IL = interleukiini, pääasiassa valkosolujen erittämä sytokiini

IMHA = immune-mediated hemolytic anemia, immuunivälitteinen hemolyttinen anemia

IMPDH = inosiinimonofosfaatti dehydrogenaasi-entsyymi

IMT = immune-mediated thrombocytopenia, immuunivälitteinen trombosytopenia

in vitro = elävän organismin ulkopuolella, tavallisesti koemaljassa tai -putkessa tehty tutkimus

KCS = *keratoconjunctivitis sicca*, krooninen kuivasilmäisyys

MHC = major histocompatibility complex, antigeenia esittelevä solun pinnan molekyyli

MMF = mykofenolaattimofetiili

MPA = mykofenolaattihappo, mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliatuote

mTOR = mammalian target of rapamycin, rapamysiinin eli sirolimuusin reseptori

NK-solu = natural killer solu, lymfosyytteihin kuuluva tappajasolu

PAMP = pathogen-associated molecular patterns, patogeenille tyypillinen molekyyli

PLE = protein-losing enteropathy, proteiinia menettävä enteropatia

SLE = systeeminen lupus erythematosus

TGF- $\beta$  = transforming growth factor beta, transformoiva kasvutekijä-beeta

TMFA = trimetyylifluoronaliini

TPMT = tiopuriinimetyylitransferaasi, 6-MP:n inaktivaatioon osallistuva entsyymi

# 1 JOHDANTO

Koirilla ja kissoilla immuunivälitteisten sairauksien hoito on yhä suurempi osa eläinlääkärin työtä allergioiden lisääntyessä ja eläinlääketieteen kehittyessä. Immuunivälitteisten sairauksien yleistyminen lisää immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä, mikä vaatii eläinlääkäreiltä perehtymistä käytettävissä oleviin lääkehoitoihin. Glukokortikoidit ovat käytetyin immunosuppressiivinen lääkeaineryhmä immuunivälitteisten tautien hoidossa nopean vaikutuksen ja halvan hinnan vuoksi, mutta glukokortikoidien aiheuttamat haittavaikutukset (haavojen paranemisen hidastuminen, polydipsia, polyuria, polyfagia, pankreatiitti, infektiot, lisämunuaisatrofia, hepatopatiat sekä lihasten ja sidekudosten katabolia) ovat lisänneet tarvetta uusille turvallisemmille immunosuppressiivisille lääkeaineille (Papich 2009, Scott-Moncrieff 2009). Koirilla tavallisimmin käytettyjä vaihtoehtoisia lääkeaineita ovat atsatiopriini, syklofosfamidi ja siklosporiini, kun taas kissoilla käytetään vaihtoehtoisina lääkeaineina yleensä klorambusiilia, syklofosfamidia ja siklosporiinia (Scott-Moncrieff 2009). Eläimillä immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö keskittyy pääasiassa immuunivälitteisten sairauksien hoitoon, joista koirilla ja kissoilla merkittävimpiä ovat immuunivälitteinen anemia (IMHA) ja trombosytopenia (IMT), tulehduksellinen suolistosairaus (IBD), proteiinia menettävät enteropatiat (PLE), immuunivälitteiset ihosairaudet kuten pemfigus sekä atooppinen ja allerginen dermatiitti, systeeminen lupus erythematosus (SLE), immuunivälitteinen polyartriitti ja kissojen astma (Papich 2009, Viviano 2013). Ihmisillä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään immuunivälitteisten sairauksien hoidon lisäksi paljon elinsiirtopotilailla. Eläimillä elinsiirtoja tehdään vielä varsin vähän, mutta kehittyvä eläinlääketiede voi tulevaisuudessa lisätä elinsiirtokirurgiaa eläimillä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on toimia apuna immuunivälitteisten sairauksien lääkkeellisen hoidon suunnittelussa, haittavaikutusten tunnistamisessa sekä tarjota tietoa vaihtoehtoisista lääkkeistä hoitovasteen ollessa epätydyttävä tai potilaan saadessa haittavaikutuksia käytetystä lääkkeestä. Kirjallisuuskatsauksen alussa käydään läpi immuunijärjestelmän toiminta ja immuunivälitteisten sairauksien patogeneesi, jotta immunosuppressiivisten lääkkeiden erilaisten vaikutusmekanismien ja -kohteiden ymmärtäminen helpottuu. Immunosuppressiivisista lääkeaineista käsitellään niiden farmakologiset ominaisuudet, käyttöindikaatiot, kontraindikaatiot, haittavaikutukset ja mahdolliset tunnetut yhteisvaikutukset muiden aineiden kanssa. Glukokortikoidien

yksityiskohtainen käsittely on päätetty jättää tämän kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelle, sillä niitä käsitellään runsaasti muissa lähteissä. Glukokortikoidit on kuitenkin huomioitu vertailtaessa niiden tehoa muihin immunosuppressiivisiin lääkkeisiin.

Eläimille myyntiluvallisia immunosuppressiivisia valmisteita glukokortikoidien lisäksi on hyvin vähän, minkä vuoksi immuunivälitteisten sairauksien hoidossa joudutaan usein turvautumaan ihmisille myyntiluvallisiin valmisteisiin. Tähän kirjallisuuskatsaukseen on otettu mukaan sellaiset immunosuppressiiviset lääkeaineet, joiden tehosta koirilla ja kissoilla löytyy tieteellistä näyttöä, vaikka eläimille myyntiluvallista valmistetta ei olisikaan saatavilla. Lääkeaineiden annostuksia ei käsitellä tekstiosuudessa vaan ne on koottu kirjallisuuskatsauksen lopusta löytyvään liitteeseen.

## **2 KIRJALLISUUSKATSAUS**

### **2.1 Immuunijärjestelmä**

Seuraavaksi käydään läpi immuunijärjestelmän toiminnan peruseriaatteen, mutta täydellinen toiminnan käsittely ei ole mahdollista tämän kirjallisuuskatsauksen puitteissa ja tarkempia yksityiskohtia lukija löytää immunologiaa käsittelevästä kirjallisuudesta. Toimiva immuunijärjestelmä on välttämätön eläimen hengissä pysymiseksi ja sen tehtävänä on suojata kehoa taudinaiheuttajilta, estää syövän syntyä sekä poistaa vaurioituneita ja kuolleita soluja (Sjaastad ym. 2003). Immuunijärjestelmä jaetaan synnynnäiseen ja hankittuun immuniteettiin, jotka toimivat jatkuvassa yhteistyössä muodostaen monimutkaisen kokonaisuuden (Tizard 2013).

Synnynnäisellä immuniteetilla ei ole muistia eli se reagoi aina samalla tavalla kehoa uhkaaviin taudinaiheuttajiin ja vieraisiin molekyyliin (Tizard 2013). Synnynnäiseen immuniteettiin kuuluvat fyysiset esteet, kuten terve ehjä iho, fagosytoivat solut ja komplementin muodostukseen osallistuvat proteiinit (Sjaastad ym. 2003). Fagosytoivat solut tuhoavat bakteereita ja vaurioituneita soluja sekä inaktivoivat toksineja (Snyder 2007). Ne tunnistavat patogeeneille tyypillisiä molekyyliä (pathogen-associated molecules, PAMP) tai solutuhosta kertovia molekyyliä (damage-associated molecules, DAMP) pinnallaan olevien reseptoreiden avulla (Tizard 2013). PAMP-molekyyliä ovat esimerkiksi gramnegatiivisten bakteerien lipopolysakkaridit, grampositiivisten bakteerien peptidoglykaanit, virusten

kaksijuosteinen RNA ja sienten alfa-glukaanit (Snyder 2007). DAMP-molekyylejä esiintyy solujen ja kudosten vaurioituessa (Tizard 2013). Fagosytoivista soluista neutrofiilit ja makrofagit tuhoavat eritoten bakteerisoluja ja apoptoottisesti kuolleita soluja, kun taas natural killer solut (NK-solut) tuhoavat virusten infektoimia soluja sekä syöpäsoluja (Sjaastad ym. 2003). Komplementti on erityisen tehokas bakteeri-infektioissa ja se on plasman proteiineista muodostuva kaskadi, joka aktivoituu joko synnynnäisen tai hankitun immunitetin toiminnan seurauksena (Tizard 2013). Komplementtia voivat aktivoida joko PAMP-molekyylit, mikrobien pintaan sitoutuneet lektiinimolekyylit tai immunokompleksit (Tizard 2013). Aktivoituessaan komplementti hajottaa ja opsonoi mikrobeita eli merkitsee ne fagosytoitaviksi, auttaa apoptoottisten solujen tuhoamisessa, edistää inflammaatiota ja veren hyytymistä sekä stimuloi B-solujen toimintaa (Tizard 2013).

Hankittu immunitetti käynnistyy, jos synnynnäinen immunitetti ei pysty tuhoamaan taudinaiheuttajaa (Tizard 2013). Hankitun immunitetin tärkeimpiä soluja ovat lymfosyytit eli B- ja T-solut, joiden toiminta kohdistuu spesifisesti kehoa uhkaaviin taudinaiheuttajiin (Sjaastad ym. 2003). T- ja B-solut aktivoituvat tunnistessaan antigeeneja eli molekyylejä tai rakenteita, joita ne eivät tunnista kehon omiksi rakenteiksi (Sjaastad ym. 2003). Hankitun immunitetin toiminta perustuu muistiin, minkä vuoksi toiminnan käynnistyminen vaatii aiemman tai pitkittyneen kohtaamisen taudinaiheuttajan kanssa (Snyder 2007). Toiminnan alkuun voi kulua päiviä tai viikkoja, mutta reaktio nopeutuu ja voimistuu, kun immuunijärjestelmä on kohdannut saman taudinaiheuttajan aiemmin (Tizard 2013). Hankittu immunitetti voidaan jakaa vasta-ainevälitteiseen eli humoraaliseen ja soluvälitteiseen immunitettiin (Tizard 2013).

Vasta-ainevälitteisessä immunitetissa B-solujen pinnalla olevat vasta-aineet eli immunoglobuliinit tunnistavat ekstrasellulaaritalassa olevia antigeeneja, jolloin saman B-solukloonin solut alkavat lisääntyä ja erilaistua immunoglobuliineja verenkiertoon erittäviksi plasmasoluiksi (Sjaastad ym. 2003, Snyder 2007). Elimistössä on lukuisia B-soluklooneja, joista jokainen muodostaa vain yhdentyypisiä immunoglobuliineja, jotka puolestaan tunnistavat vain yhdenlaisia antigeeneja (Sjaastad ym. 2003). Immunoglobuliinit jaetaan rakenteensa perusteella viiteen luokkaan: IgA, IgE, IgG, IgM ja IgD (Tizard 2013). Verenkiertoon vapautuvat immunoglobuliinit inaktivoivat toksiineja, aktivoivat komplementtia, opsonoivat taudinaiheuttajia ja sitoutuvat mikrobien pintaan estäen niiden pääsyä kehon omiin soluihin (Sjaastad ym. 2003).

Soluvälitteisessä immunitetissa T-solut tunnistavat reseptoreillaan solunsisäisiä taudinaiheuttajia, kuten solujen sisällä olevia viruksia sekä syöpäsoluja (Sjaastad ym. 2003). T-solujen pinnalla olevat reseptorit voivat tunnistaa vain sellaisia antigeeneja, jotka ovat sitoutuneena solujen pinnalla oleviin MHC-molekyyleihin (major histocompatibility complex) (Snyder 2007). T-solujen pinnalla olevat antigeeneja tunnistavat reseptorit ovat immunoglobuliinien tapaan spesifisiä vain tietylle antigeenille (Snyder 2007). Kaikkien elimistön solujen pinnalla on luokan MHC I-molekyylejä ja solun infektoituessa se esittelee MHC I-molekyylin kiinnittyneitä antigeeneja tappaja-T-soluille (Tizard 2013). Tappaja-T-solun tunnistessa sille spesifisen antigeenin sitoutuneena solun MHC I-molekyylin, tappaja-T-solu tuhoaa solun (Tizard 2013). Luokan MHC II-molekyylejä esiintyy pääasiassa B-solujen, dendriittisolujen ja makrofagien pinnalla, jotka esittelevät antigeeneja auttaja-T-soluille (Tizard 2013). Auttaja-T-solun tunnistessa antigeenin sitoutuneena MHC II-molekyylin, alkaa se erittää lukuisia sytokiineja, joiden tehtävänä on stimuloida immuunijärjestelmän muita soluja sekä edistää inflammaatioreaktiota (Ackermann 2007, Snyder 2007). Interleukiini-2 (IL-2) ja interferoni- $\gamma$  stimuloivat pääasiassa tappaja-T-soluja ja makrofageja, kun taas IL-4, IL-5, IL-6 ja IL-13 stimuloivat B-soluja, jolloin ne erilaistuvat plasmasoluiksi (Tizard 2013).

Synnyttäminen ja hankittu immunitetti sekä humoraalinen ja soluvälitteinen immunitetti sitoutuvat siis jatkuvaan tiiviiseen yhteistyöhön. Ilman auttaja-T-solujen aktivaatiota antigeenin tunnistanut B-solu ei voi erilaistua plasmasoluksi, ja toisaalta auttaja-T-solut voivat tunnistaa antigeeneja vain antigeenia esittelevien solujen eli B-solujen, dendriittisolujen ja makrofagien pinnan MHC II-molekyyleihin kiinnittyneenä (Snyder 2007, Tizard 2013). On siis ymmärrettävää, että immunosuppressiivisen lääkkeen vaikuttaessa yhteen kohtaan immuunijärjestelmää, on sillä usein lukuisia vaikutuksia muunkin immuunijärjestelmän toiminnassa (Snyder 2007).

## **2.2 Immuunivälitteiset sairaudet ja niiden patogeneesi**

Immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttökohteita ovat yliherkkyysoireet ja elinsiirtopotilailla siirännäisen hylkimisen estäminen. Yliherkkyysoireiden taustalla on osittain perinnöllisyys (Snyder 2007), mutta muita altistavia tekijöitä voivat olla ikä, hormonaalinen status, elämäntavat, infektiot ja kasvainsairaudet (Whitley & Day 2011, Viviano 2013). Yliherkkyysoireisiin johtavista infektioista tunnetuin esimerkki on punkkivälitteiset taudit, jotka voivat johtaa useisiin erilaisiin immuunivälitteisiin sairauksiin



(Whitley & Day 2011). Yliherkkyyksireaktioiden puhkeaminen on yhdistetty lisäksi lukuisiin lääkkeisiin, kuten rokotteisiin, mutta tarkkaa tautien mekanismia ja puhkeamisen syytä ei tunneta (Snyder 2007, Tizard 2013).

Yliherkkyyksireaktioilla tarkoitetaan immuunijärjestelmän väärin kohdistuvaa tai liiallista reaktiota immuunipuolustuksen kohtaamia antigeeneja vastaan. Autoimmuunisairaudet ovat tiloja, joissa kehittyy autovasta-aineita tai autoreaktiivisia T-soluja ja yliherkkyyksireaktiot kohdistuvat kehon omia rakenteita vastaan (Snyder 2007). Yliherkkyyksireaktiot jaetaan neljään tyyppiin immunologisen mekanismin mukaan: tyypit I, II ja III liittyvät immunoglobuliinien toimintaan ja tyyppi IV liittyy lymfosyyttien, erityisesti T-solujen toimintaan (Snyder 2007). Yliherkkyyksireaktiot perustuvat siis hankitun immunitetin toiminnan häiriöihin, minkä vuoksi immunosuppressiivisten lääkkeiden vaikutus pyritään kohdistamaan hankittuun immunitettiin, erityisesti T-soluihin (Snyder 2007, Koulu 2012, Tizard 2013). Kuten hankitussa immunitetissa, myös yliherkkyyksireaktioissa vasteen syntyyn vaaditaan aiempi tai pitkittynyt kohtaaminen antigeenin kanssa (Snyder 2007).

Tyyppi I:n yliherkkyyksireaktiot ovat seurausta IgE:n välittämistä reaktiosta niiden kohdatessa kehon ulkopuolisia antigeeneja, joita kutsutaan myös allergeeneiksi (Snyder 2007). Immuunijärjestelmä kohtaa allergeenin joko ihon, hengitysteiden tai ruoansulatuskanavan kautta (Scott-Moncrieff 2009). IgE-vasta-aineita esiintyy erityisesti mastosolujen pinnalla ja IgE:n kohtaaminen allergeenin kanssa aiheuttaa mastosolujen degranulaation ja aktivaation, mikä on keskeinen tapahtuma tyyppi I:n yliherkkyyksireaktioiden oireiden synnyssä (Tizard 2013). Tyyppi I:n yliherkkyyksireaktioihin kuuluvat esimerkiksi anafylaksia, ruoka-aineallergiat, atooppiset allergiat ja allerginen bronkiitti (kissan astma) (Snyder 2007, Scott-Moncrieff 2009, Tizard 2013).

Tyyppi II:n yliherkkyyksireaktiot johtuvat IgG:n ja IgM:n sitoutumisesta solujen pintamolekyyleihin, mikä johtaa solun tai solureseptorin tuhoutumiseen (Scott-Moncrieff 2009). Tuhoutuminen tapahtuu komplementtijärjestelmän tai opsonisaation seurauksena, jolloin fagosytoivat solut tuhoavat kohteen (Tizard 2013). Antigeenina voivat toimia solujen pintaan kiinnittyneet mikrobiantigeenit tai lääkeaineet, mutta myös normaalit solun pinnan rakenteet voivat toimia antigeeneina (Scott-Moncrieff 2009). Tyyppi II:n yliherkkyyksireaktioihin kuuluvat esimerkiksi pemfigus, IMT ja IMHA (Snyder 2007).

Tyyppi III:n yliherkkyyksireaktioissa antigeenin ja immunoglobuliinin muodostama immunokompleksi alkaa kertyä elimistöön aiheuttaen komplementin aktivoitumisen, mistä

seuraa inflammaatioreaktio ja kudostuho (Snyder 2007, Tizard 2013). Immunokompleksin immunoglobuliinina toimii tavallisimmin IgG, mutta myös IgM voi muodostaa immunokomplekseja (Snyder 2007). Immunokompleksissa antigeenina voivat toimia joko mikrobiperäiset antigeenit, lääkeaineet tai elimistön omat molekyylit (Snyder 2007). Yliherkkyysoireet voivat olla joko paikallisia, jos immunokomplekseja kertyy tiettyyn kudokseen, tai systeemisiä, jos immunokomplekseja alkaa muodostua verenkiertoon (Tizard 2013). Tyypin III:n yliherkkyysoireita ovat esimerkiksi SLE, immuunivälitteinen polyartriitti ja immuunivälitteiset glomerulonefriitit (Snyder 2007, Tizard 2013).

Tyyppi IV:n yliherkkyysoireita kutsutaan myös viivästyneiksi yliherkkyysoireiksi, sillä oireiden ilmaantumiseen kuluu useita vuorokausia (24-48 h) (Snyder 2007, Scott-Moncrieff 2009). Tyypin IV yliherkkyysoire on T-soluvälitteinen eli T-solut reagoivat suoraan antigeenin esiintymiseen (Snyder 2007, Scott-Moncrieff 2009). Oireet ovat seurausta joko tappaja-T-solujen toiminnasta tai auttaja-T-solujen erittämistä sytokiineistä, jotka aktivoivat erityisesti makrofageja ja neutrofiilejä sekä aiheuttavat kroonisen tulehdusreaktion (Snyder 2007, Scott-Moncrieff 2009). Tyypin IV:n yliherkkyysoireita ovat esimerkiksi kontaktiallergia, kissan stomatiitti ja gingiviitti sekä elinsiirtopotilailla siirännäisen hylkiminen (Snyder 2007, Scott-Moncrieff 2009).

### **2.2.1 Elinsiirron hyljintä**

Yleisimmin koirille ja kissoille tehty kudoksen siirto on ihonsiirto potilaalta itseltään tai verensiirto toiselta eläimeltä, mutta muut elinsiirrot eläinlääketieteessä ovat vielä harvinaisia (Pressler 2010). Elinsiirtojen määrä voi lisääntyä tulevaisuudessa ja tällä hetkellä koirilla ja kissoilla elinsiirroista yleisin on munuaisensiirto (Snyder 2007, Pressler 2010, Tizard 2013). Harvinaisempia koirilla ja kissoille tehtyjä elinsiirtoja ovat esimerkiksi luuydinsiirrot ja sarveiskalvon siirrot (Pressler 2010).

Elinsiirron hyljintää ei tapahdu, mikäli siirrettävä elin otetaan eläimeltä itseltään (esim. ihonsiirto) (autografti) tai identtiseltä kaksoselta (isografti), koska tällöin immuunijärjestelmä tunnistaa siirretyn elimen omakseen (Pressler 2010). Jos elin siirretään toiselta ei-identtiseltä eläimeltä (allografti) tai toiselta eläinlajilta (ksenografti), tunnistaa hankitun immunitetin solut elimen vieraaksi ja aiheutuu tyypin IV yliherkkyysoire, jonka tehtävänä on tuhota vieras elin (Pressler 2010, Tizard 2013). Immuunijärjestelmän reaktio on sitä suurempi mitä erilaisempi geneettisesti siirrettävä elin on, minkä vuoksi toiselta eläinlajilta siirretty elin aiheuttaa nopean ja voimakkaan immuunireaktion (Tizard 2013).

Elinsiirroissa antigeeneina toimivat siirrettävän elimen MHC I- ja MHC II-molekyylit sekä veriryhmärakenteet, koska ne ovat kaikille eläimille yksilöllisiä ja vastaanottajan immuunijärjestelmä tunnistaa ne vieraksi molekyyleiksi (Sjaastad ym. 2003, Tizard 2013). Vastaanottajan tappaja-T-solut alkavat tuhota siirrettyä kudosta, mutta myös humoraalinen immunitetti käynnistyy (Snyder 2007). Auttaja-T-solut aktivoivat B-soluja plasmamuokiksi, joiden erittämät immunoglobuliinit auttavat komplementtia ja fagosytoivia soluja elinsiirteen tuhoamisessa (Snyder 2007). Käänteishyljintäreaktiolla tarkoitetaan tilannetta, jossa siirrettävän kudoksen lymfosyytit hyökkäävät isäntäsoluja vastaan (Tizard 2013). Jos kudoksen vastaanottajalla on immuunipuutos, siirrettävän kudoksen lymfosyytit voivat aiheuttaa merkittävää tuhoa vastaanottajan soluille (Tizard 2013). Käänteishyljintäreaktio tapahtuu tyypillisesti luuydinsiirroissa (Tizard 2013).

Elinsiirron hyljintää pyritään estämään veriryhmä- ja MHC-määrityksen avulla, sillä mitä lähempänä vastaanottajan molekyylit ovat siirrettävän elimen molekyylejä, sitä pienemmäksi jää immuunijärjestelmän vaste siirrännästä kohtaan (Pressler 2010, Tizard 2013). Kuitenkin elinsiirtoja joudutaan tekemään myös ilman riittävää MHC-vastaavuutta, koska tarjolla olevien elinsiirrännäisten määrä on pieni suhteessa elinsiirtoa tarvitseviin potilaisiin (Pressler 2010). Immunosuppressiivisten lääkkeiden ansiosta MHC-vastaavuuden merkitys on pienentynyt ja elinsiirtojen hyljintää on saatu estettyä, minkä seurauksena potilaiden elinajan elinsiirron jälkeen on pidentynyt merkittävästi (Tizard 2013). Yleensä immunosuppressiivinen lääkitys on elinikäistä ja tästä seuraa suurentunut riski immunosuppressiivisten lääkkeiden haittavaikutuksille, erityisesti kasvainsairauksille (Pressler 2010).

### **2.3 Immunosuppressiivisten lääkkeiden jaottelu ja vaikutusmekanismit**

Yliherkkyysoireissa ja elinsiirroissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tarkoituksena on hillitä lymfosyyttien toimintaa ja estää haitallista inflammaatioreaktiota, sekä lopulta päästä remissioon taudinkulussa (Viviano 2013). Immunosuppressiiviset lääkkeaineet voidaan jakaa vaikutusmekanismiensa mukaan viiteen ryhmään: 1. geeniekspression säätelijät (glukokortikoidit), 2. alkyloivat aineet (syklofosfamidi, klorambusiili), 3. kinaasi- ja fosfataasi-inhibiittorit (siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, oklasitinibi), 4. *de novo* puriinisynteesin estäjät (atsatiopriini, mykofenolaattimofetiili), 5. *de novo* pyrimidiinisynteesin estäjät (leflunomidi) (Allison 2000, Scott-Moncrieff 2009). Lisäksi lääkkeaineet voidaan jakaa epäspesifisiin ja selektiivisiin lääkkeaineisiin. Epäspesifisten lääkkeaineiden vaikutukset

kohdistuvat laajalti useisiin eri immuunijärjestelmän toimintoihin sekä nopeasti jakaantuviin soluihin, jolloin hättävien vaikutusten riski kasvaa (Gregory 2014). Hättävien vaikutusten vähentämiseksi on pyritty kehittämään mahdollisimman selektiivisiä lääkkeitä, joilla pyritään vaikuttamaan vain tiettyyn kohtaan haitallista immuunireaktiota (Gregory 2014).

Epäspesifisiä lääkkeitä ovat geeniekspression säätelijät, alkyloivat aineet sekä puriini- ja pyrimidiinisynteesin estäjät (Tizard 2013, Gregory 2014). Glukokortikoidit ovat klassinen esimerkki geeniekspression säätelijoista ja niiden mekanisme ei tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellä tarkemmin. Alkyloivat aineet muodostavat kovalenttisiä sidoksia nukleinihappojen kanssa estäen normaalin DNA:n kahdentumisen ja solunjakautumisen (Allison 2000, Scott-Moncrieff 2009). Puriini- ja pyrimidiinisynteesin estäjät kilpailevat puriinien ja pyrimidiinien sitoutumiskohdista nukleinihappojen synteesissä, jolloin syntyy toimimaton DNA tai RNA (Scott-Moncrieff 2009). Erityisesti T- ja B-solut ovat riippuvaisia *de novo* puriini- ja pyrimidiinisynteesistä, minkä vuoksi lääkkeiden vaikutus kohdistuu pääasiassa lymfosyytteihin, mutta niillä on myös vaikutuksia muihin soluihin (Allison 2000). Alkyloivat aineet sekä puriini- ja pyrimidiinisynteesin estäjät ovat sytotoksisia aineita eli ne estävät solunjakautumista, minkä vuoksi niitä käytetään myös syöpälääkkeinä (Allison 2000, Tizard 2013).

Selektiivisten immunosuppressiivisten lääkkeiden vaikutus voidaan kohdistaa estämään B- tai T-solujen aktivaatiota, sytokiinin synteesiä tai niiden välittämiä viestejä sekä immunoglobuliinien muodostumista (Gregory 2014). Selektiivisiä immunosuppressiivisia lääkkeitä ovat kinaasi- ja fosfataasi-inhibiittorit ja ne estävät sytokiinin viestinvälitystä soluille estämällä kinaasi- ja fosfataasientsyymien toimintaa (Allison 2000, Tizard 2013). Muita selektiivisiä immunosuppressiivisia lääkkeitä ovat esimerkiksi sirolimuusi ja ihmisen suonensisäinen immunoglobuliini (IVIG) (Tizard 2013), joiden mekanismit on kuvattu niitä käsittelevässä kappaleessa.

### **2.3.1 Immunosuppressiivisten lääkkeiden hättävien vaikutukset**

Immunosuppressiivisen lääkityksen suunnittelussa on tärkeää saavuttaa riittävä immunosuppressio, mutta pyrkiä minimoimaan hättävien vaikutukset (Scott-Moncrieff 2009), joista merkittävimmät ovat infektioiden lisääntyminen, kasvainsairauksien riski, myelosuppressio, haavojen paranemisen hidastuminen ja elinsiirroissa siirännäisen vaurioituminen (Gummert ym. 1999, Rang ym. 2007, Tizard 2013). Hättävien vaikutusten estämiseksi voidaan valita mahdollisimman selektiivisiä lääkkeitä sekä yhdistää eri

lääkeaineita, jotta yksittäisen lääkkeen annosta voidaan pienentää (Gregory 2014). Tavallisimmin glukokortikoideihin yhdistetään toinen immunosuppressiivinen lääke, mutta useamman kuin yhden lääkkeen yhdistämisestä voi olla seurauksena liian voimakas immunosuppressio, jolloin haittavaikutusten riski kasvaa (Scott-Moncrieff 2009). Paikallisissa ihon immuunivälitteisissä sairauksissa haittavaikutusten riskiä voidaan pienentää käyttämällä topikaalisia immunosuppressiivisia lääkkeitä joko yhdistettynä systeemiseen lääkitykseen tai lievissä tapauksissa yksistään.

Vakava myelosuppressio on potilaalle hengenvaarallinen tila, minkä vuoksi säännöllinen verenkuvan seuranta on tärkeää hoidettaessa potilasta lääkineellä, jolla tiedetään olevan myelotoksisia vaikutuksia (Scott-Moncrieff 2009). Myelotoksisuus on yhdistetty epäspesifisiin sytotoksisiin lääkineisiin eli alkyloiviin aineisiin sekä puriini- ja pyrimidiinisynteesin estäjiin (Allison 2000, Scott-Moncrieff 2009, Tizard 2013). Myelosuppression vaara voi kasvaa, mikäli lääkineen aktiivisen metaboliitin poistuminen elimistöstä on hidastunut. Tämä voi olla seurausta joko yksilön heikentyneestä kyvystä inaktivoida aktiivista metaboliittia (Kidd ym. 2004) tai toisen lääkineen estovaikutuksesta metaboliaan (Papich 2009).

Kasvainsairauksien riski korostuu immunosuppressiivisten lääkkeiden pitkäaikaiskäytössä, kuten elinsirroissa ja pitkäaikaissairauksissa. Koirilla ja kissoilla kasvainsairauksien riski on yhdistetty syklofosfamidiin (Macy ym. 1983) ja siklosporiiniin (Wooldridge ym. 2002, Blackwood ym. 2004, Callan ym. 2005, Schmiedt ym. 2009, Wormser ym. 2014), mutta ihmisillä myös atsatiopriinin, mykofenolaattimofetiilin, leflunomidin ja takrolimuusin on todettu altistavan kasvainsairauksille (Bugelski ym. 2010). Sirolimuusin puolestaan uskotaan ihmisillä vähentävän kasvainsairauksien esiintymistä sekä estävän kasvaimien metastoitumista (Bugelski ym. 2010).

Riski infektioiden esiintymisestä on yhdistetty ihmisillä lähes kaikkiin immunosuppressiivisiin lääkineisiin (Bugelski ym. 2010). Koirilla ja kissoilla glukokortikoidien aiheuttama infektioiden riski on hyvin tunnettu haittavaikutus (Scott-Moncrieff 2009) ja Peterson ym. (2012) totesivat siklosporiinilääkityksen lisäävän koirilla virtsatieinfektioiden määrää lääkityksen aikana. Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden osalta kattavia tutkimuksia ei ole tehty koirilla ja kissoilla. Lisääntynyt infektioiden riski on kuitenkin otettava huomioon sekä potilaan seurannassa että lääkitystä aloitettaessa. Mikäli potilaalla on krooninen tai latentti infektio lääkitystä aloitettaessa, voi immunosuppressiivinen lääke akutisoida infektion

etenemisen (Last ym. 2004, Barrs ym. 2006). Koirilla ja kissoilla ennen immunosuppressiivisen lääkityksen aloittamista tulisi poissulkea etenkin toksoplasmoosi (Last ym. 2004, Barrs ym. 2006) ja punkkivälitteiset sairaudet (Whitley & Day 2011) sekä kissoilla kissan immuunikatovirus (feline immunodeficiency virus, FIV) ja leukemiavirus (feline leukemia virus, FeLV) (Lääketietokeskus 2015). Petesron ym. (2012) suosittelevat säännöllistä virtsanäytteen tutkimista siklosporiinihoidon aikana ja toimenpide voi olla hyödyllinen muillakin immunosuppressiivisella lääkityksellä olevilla potilailla.

Haavojen paranemisen hidastuminen on tärkeää huomioida erityisesti elinsiirtopotilailla, mutta tällä haittavaikutuksella on myös merkitystä hoidettaessa muita immunosuppressiivisella lääkityksellä olevia potilaita, mikäli potilaalle joudutaan suorittamaan kirurgiaa lääkityksen aikana. Haavojen paranemisen hidastuminen on hyvin tunnettu haittavaikutus glukokortikoideilla, sillä ne estävät kollageenin synteesiä (Spiess ym. 2009). Muidenkin immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö on ihmisillä yhdistetty haavan paranemisen hidastumiseen (Bugelski ym. 2010), mutta Flechner ym. (2003) totesivat ylipainon olevan ihmisillä merkittävämpi riski haavojen parantumisen hidastumiseen kuin immunosuppressiivisten lääkkeiden käytön. Koirilla ja kissoilla haavojen parantumisen hidastuminen ja infektiot on yhdistetty endokrinologisiin sairauksiin (Nicholson ym. 2002), mutta myös immunosuppressiivisten lääkkeiden on todettu heikentävän kudosten parantumista (Mahmoud ym. 2010).

#### **2.4 Kalsineuriini-inhibiittorit siklosporiini, takrolimuusi (FK506) ja pimekrolimuusi**

Kalsineuriini-inhibiittoreiden vaikutus kohdistuu pääasiassa T-solujen toiminnan estoon, mutta sen seurauksena myös B-solujen proliferaatio vähenee (Papich 2009, Whitley & Day 2011). T-solujen sytoplasmassa kalsineuriini-inhibiittorit muodostavat komplekseja immunofiliinien kanssa: siklosporiini sitoutuu syklofiliiniin, takrolimuusi sitoutuu FKBP-proteiiniin (FK506-binding protein) ja pimekrolimuusi sitoutuu makrofiliiniin (Nell ym. 2005, Papich 2009, Gregory 2014). Immunofiliinin ja lääkeaineen muodostava kompleksi estää kalsineuriinireseptorin toimintaa ja seurauksena on transkriptiotekijä NFAT:n (nuclear factor of activated T-cells) defosforylaation estyminen, joka johtaa T-soluja aktivoivien geenien inhibitioon sekä IL-2:n ja muiden sytokiinien määrän vähenemiseen (Papich 2009, Koulu 2012, Gregory 2014). Ilman IL-2:ta auttaja-T-solujen ja B-solujen proliferaatio estyy ja tappaja-T-solujen aktivaatio alenee (Viviano 2013, Gregory 2014). Vaikka siklosporiinin ja takrolimuusin vaikutuskohde on sama, on takrolimuusin todettu olevan 10-100 kertaa

potentimpi estämään T-solujen proliferaatiota kuin siklosporiinin (Gummert ym. 1999). Kalsineuriini-inhibiittorit stimuloivat lisäksi transformoiva kasvutekijä-beetan (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) ekspressiota, jolloin tappaja-T-solujen lisääntyminen estyy (Krensky ym. 2001). TGF- $\beta$  on ihmisillä fibrinogeeninen ja se lisää angiogeneesiä, minkä vuoksi kalsineuriini-inhibiittoreiden käyttöön voi liittyä riski kasvaimien metastoitumisesta ja munuaisten fibroosista (Hartono ym. 2013).

Kalsineuriini-inhibiittorit ovat selektiivisiä immunosuppressiivisia lääkkeitä eli niiden vaikutukset kohdistuvat spesifisesti lymfosyytteihin ja vaikutukset synnynnäiseen immunitettiin ovat vähäisiä (Papich 2009, Gregory 2014). Glukokortikoideihin verrattuna kalsineuriini-inhibiittoreiden etuna on niiden vähäinen vaikutus haavojen paranemiseen (Fishel ym. 1983), ne eivät lisää merkittävästi riskiä infektioille ja paikalliskäytössä ne eivät aiheuta ihon ohenemista (Nghiem ym. 2002, Steffan ym. 2003).

#### **2.4.1 Siklosporiini**

Koirilla ja kissoille on Suomessa myyntiluvallinen systeeminen siklosporiinivalmiste (Atopica), jonka käyttöindikaatioina koirilla on atooppinen dermatiitti ja kissoilla allergiset dermatiitit (Lääketietokeskus 2015). Koirille on myös topikaalinen siklosporiinivalmiste (Optimmune vet) kroonisen kuivasilmäisyyden (*keratoconjunctivitis sicca*, KCS) ja pannuksen hoitoon (Lääketietokeskus 2015). Siklosporiinia käytetään eläinlääketieteessä kuitenkin useissa muissakin immuunivälitteisissä sairauksissa sekä elinsiirroissa siirännäisen hyljinnän estoon (Whitley & Day 2011).

Koirilla siklosporiinin on todettu olevan tehokas atooppisen dermatiitin (Fontaine & Olivry 2001, Olivry ym. 2002a, b, Steffan ym. 2003, Radowicz & Power 2005, Steffan ym. 2006), IBD:n (Allenspach ym. 2006), perianaalifisteleiden (Griffits ym. 1999, Mouatt 2002, Patricelli ym. 2002, Doust ym. 2003, House ym. 2006), *myasthenia graviksen* (Bexfield ym. 2006), immuunivälitteisen talirauhastulehduksen (Linek ym. 2005) ja noninfektiivisen meningoencefaliitin (Gnirs 2006, Adamo ym. 2007, Jung ym. 2007) hoidossa. Atooppisen dermatiitin hoidossa Steffan ym. (2003) vertasivat siklosporiinin tehoa glukokortikoideihin ja totesivat molemmilla lääkkeillä saavutettavan yhtä hyvän hoitotuloksen. He kuitenkin havaitsivat, että glukokortikoidilääkityksellä olevilla potilailla esiintyi enemmän infektioita kuin potilailla, joita hoidettiin siklosporiinilla (Steffan ym. 2003). Koirien noninfektiivisessä meningoencefaliitissa Jung ym. (2007) totesivat siklosporiinin ja glukokortikoidin yhdistelmähoidon pidentävän elinajan ennustetta verrattuna pelkkään

glukokortikoidihoitoon. Koirilla siklosporiinin teho on todettu olevan heikko *pemphigus foliaceuksen* hoidossa (Olivry ym. 2003).

Kissoilla siklosporiinin teho on osoitettu allergisten ihosairauksien hoidossa (Noli & Scarampella 2006, Vercelli ym. 2006, King ym. 2012) ja teho on todettu vastaavan glukokortikoideja oireiden hallinnassa (Wisselink & Willemse 2009). Siklosporiinia on käytetty kissoilla myös elinsiirroissa siirännäisen hyljinnän estämisessä (Schmiedt ym. 2008, Wormser ym. 2014), aplastisen anemian hoidossa (Viviano & Webb 2011) ja hyvällä menestyksellä *pemphigus foliaceuksen* (Irwin ym. 2012) hoidossa.

Topikaalisesti siklosporiinia on käytetty hyvin hoitotuloksiksi KCS:n (Izci ym. 2002, Barachetti ym. 2015) ja kissojen eosinofiilisen keratiitin (Spiess ym. 2009) hoidossa. Barachetti ym. (2015) tutkivat koirien KCS:n hoitoa silmään asetettavalla siklosporiini-implantilla ja totesivat hoidon olevan tehokas jopa koirilla, joilla aiemmat siklosporiinihoidot eivät ole tuottaneet toivottua tulosta. Implantin vaikutusaika on muilla eläinlajeilla tehdyissä tutkimuksissa kestänyt jopa vuosia (Barachetti ym. 2015), mutta implantin vaikutusajan ja tehokkaan lääkeaineen pitoisuuden määrittämiseksi koirilla vaaditaan vielä lisätutkimuksia. Silmien hoidossa siklosporiinin etuna verrattuna glukokortikoideihin on, etteivät silmän pinnan haavaumat estä siklosporiinin käyttöä, sillä siklosporiini ei ole sytotoksinen eikä se estä sarveiskalvon uusiutumista (Spiess ym. 2009). Joillakin koirilla ja kissoilla siklosporiini aiheuttaa silmissä voimakasta ärsytystä (Spiess ym. 2009), jonka vuoksi lääkitys voidaan joutua lopettamaan. Iholta siklosporiini imeytyy huonosti suuren molekyylikokonsa takia, minkä vuoksi sen teho iholle käytettynä on osoittautunut huonoksi (Nghiem ym. 2002).

Siklosporiinin yleisimmät haittavaikutukset liittyvät koirilla ja kissoilla lieviin ruoansulatuskanavaongelmiin, oksenteluun ja ripulointiin, jotka esiintyvät tavallisimmin ensimmäisen kahden viikon aikana lääkityksen aloittamisesta ja lakkaavat lääkityksen jatkuessa (Olivry 2002b, Steffan ym. 2003, Radowicz & Power 2005, Allenspach ym. 2006, Noli & Scarampella 2006, Wisselink & Willemse 2009, Irwin ym. 2012). Ihmisillä siklosporiinin merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat maksa- ja munuaistoksisuus sekä hypertensio (Koulu 2012, Roberts ym. 2013), mutta eläimillä nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (Schmiedt ym. 2008, Roberts ym. 2013). Koirilla siklosporiinin on todettu vaikuttavan glukoosin aineenvaihduntaan, minkä vuoksi siklosporiinia ei suositella käytettäväksi sokeritautipotilailla (Kovalik ym. 2011). Lisäksi ihmisillä siklosporiinihoito on yhdistetty kalsiumtasapainon häiriöihin sekä luuston sairauksiin, mutta Kovalik ym. (2012)



eivät todenneet koirilla kalsiumin tai fosforin aineenvaihdunnan muutoksia terapeuttisella annoksella. Harvinaisempia haittavaikutuksia eläimillä ovat hirsutismi, anoreksia, sekundaariset infektiot, ikenien liikakasvu ja haavaumat sekä alopesia (Radowicz & Power 2005, Allenspach ym. 2006, Adamo ym. 2007, Irwin ym. 2012). Alopesia on ohimenevää ja lääkityksen jatkuessa turkki kasvaa takaisin normaaliksi (Allenspach ym. 2006). Favrot ym. (2005) totesivat siklosporiinin aiheuttavan joillekin koirille ihon hyperplastisia häiriöitä ja osalla muutokset olivat papilloomavirusten aiheuttamia. Muutokset hävisivät annoksen vähentämisellä ja antimikrobisilla lääkkeillä (Favrot ym. 2005). Sekä kissoilla (Roberts ym. 2013) että koirilla (Radowicz & Power 2005) siklosporiinin on todettu olevan turvallinen pitkäaikaiskäytössä, mutta molemmilla eläinlajeilla siklosporiinin pitkäaikaiskäyttö on yhdistetty suurentuneeseen kasvainsairauksien riskiin (Wooldridge ym. 2002, Blackwood ym. 2004, Callan ym. 2005, Schmiedt ym. 2009, Wormser ym. 2014). Lisäksi Peterson ym. (2012) pystyivät osoittamaan koirilla oireettomien virtsatieinfektioiden lisääntymisen lääkityksen aikana ja he suosittelivatkin säännöllisiä virtsanäytteen tutkimuksia siklosporiinilääkityksellä oleville potilaille. Wooldridge ym. (2002), Schmiedt ym. (2009) ja Wormser ym. (2014) totesivat kissoilla siklosporiinihoidon munuaissiirron jälkeen lisäävän kasvainsairauksien riskiä merkittävästi ja yleisin kasvainmuoto oli lymfooma. He eivät kuitenkaan saaneet samansuuntaisia tuloksia siitä, vaikuttiko kasvainsairauksien esiintyminen kissojen elinaikaan verrattuna muihin munuaissiirron saaneisiin kissoihin. Wormser ym. (2014) ja Schmiedt ym. (2009) arvioivat, ettei kasvaimilla ollut vaikutusta elinaikaan munuaissiirron jälkeen, mutta Wooldridge ym. (2002) totesivat, että kasvaimien esiintyminen lyhensi elinaikaa verrattuna muihin munuaissiirron saaneisiin kissoihin. Callan ym. (2005) raportoivat koirilla tapauksen, jossa pitkäaikaisella siklosporiini- ja glukokortikoidilääkityksellä olleelle potilaalle kehittyi useita ihon kasvainmuutoksia, joista osa oli pahanlaatuisia karsinomia.

Kontraindikaatioina lääkityksen aloittamiselle ovat diabetes mellitus (Kovalik ym. 2011), toksoplasmoosi (Last ym. 2004, Barrs ym. 2006) ja immuunivajetta aiheuttavat sairaudet (kuten kissan FeLV ja FIV) (Lääketietokeskus 2015). Alejandro ym. (1989) totesivat siklosporiinin estävän koirilla insuliinin erittymistä haimasta ja Kovalik ym. (2011) puolestaan totesivat siklosporiinin muuttavan glukoositasapainoa, minkä vuoksi siklosporiinia ei suositella sokeritautia sairastavalle potilaalle. Kissoilla systeemisen toksoplasmoosin on raportoitu johtaneen kuolemaan siklosporiinilääkityksen aikana (Last ym. 2004, Barrs ym. 2006). Kissoille tulisi tehdä toksoplasmatesti latentin infektion poissulkemiseksi ennen lääkityksen aloittamista. Lisäksi Last ym. (2004) suosittelivat lääkityksen aikana ruokintaa

vain teollisilla tai kypsennetyillä ruoilla sekä raa'an ruoan välttämistä, jotta eläin ei altistu toksoplasmalle siklosporiinihoidon aikana.

Siklosporiini ei vaikuta merkittävästi humoraaliseen immuuniteettiin, minkä vuoksi siklosporiinilääkityksen ei pitäisi vaikuttaa rokotteiden tehoon lääkeyksen aikana (Scott-Moncrieff 2009), mutta valmistaja suosittaa, ettei systeemisen siklosporiinilääkityksen aikana tulisi käyttää eläviä heikennettyjä rokotteita (Lääketietokeskus 2015). Makrosyklisiä laktoneita (esim. ivermektini ja milbemysiini) ei tulisi käyttää samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, sillä siklosporiini estää veriaivoesteen p-glykoproteiinkuljettajan normaalia toimintaa ja tämän seurauksena makrosykliset laktonit voivat ylittää veriaivoesteen aiheuttaen keskushermoston häiriöitä (Lääketietokeskus 2015). Siklosporiini metaboloituu CYP450 entsyymijärjestelmässä, minkä vuoksi samaa metaboliareittiä käyttävät aineet ja lääkeaineet voivat joko nopeuttaa tai hidastaa siklosporiinin poistumisnopeutta elimistöstä (Scott-Moncrieff 2009). Adamo ym. (2007) havaitsivat koirilla fenobarbitaalin pienentävän siklosporiinin pitoisuutta veressä. Samaa vaikutusta he eivät todenneet kaliumbromidilääkityksellä, minkä vuoksi he suosittelivat kaliumbromidin käyttöä kouristusten hoitoon siklosporiinilääkityksellä olevalle potilaalle (Adamo ym. 2007). Antibiooteista makrolidit saattavat lisätä siklosporiinin pitoisuutta veressä, kun taas trimetopriimisulfonamidi voi laskea siklosporiinin pitoisuutta veressä (Lääketietokeskus 2015). Lisäksi siklosporiini voi lisätä trimetopriimisulfonamidien ja aminoglykosidien munuaistoksisuutta (Lääketietokeskus 2015). Dahlinger ym. (1998), Mouatt (2002) ja Patricelli ym. (2002) totesivat koirilla siklosporiinin terapeuttiseen vaikutukseen vaadittavan annoksen pienenevän merkittävästi, kun se yhdistettiin ketokonatsoliin. Tutkimuksissa ketokonatsolia käytettiin subterapeuttisella annoksella (keskimäärin 5-10 mg/kg kerran päivässä), jolloin siklosporiinin annosta pystyttiin pienentämään ja lääkehoidosta aiheutuvat kustannukset pienenevät merkittävästi. McAnulty ja Lensmeyer (1999) saivat samansuuntaisia tuloksia kissalla ketokonatsolin yhdistämisestä siklosporiinihoitoon. Adamo ym. (2007) eivät todenneet lisääntyntä haittavaikutusten riskiä pitkäaikaisella ketokonatsolin käytöllä siklosporiinin kanssa, eivätkä Peterson ym. (2012) todenneet ketokonatsolin lisäävän siklosporiinihoidon aikana infektioiden riskiä. Siklosporiinin imeytymistä hidastaa lääkkeen anto ruoan kanssa, minkä vuoksi lääke suositellaan annettavaksi tyhjään mahaan (Scott-Moncrieff 2009), kuitenkin siklosporiinin anto ruoan kanssa voi lieventää ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia (Allenspach ym. 2006).

## 2.4.2 Takrolimuusi

Takrolimuusia on tutkittu koirilla ja kissoilla elinsiirroissa hyljinnän estoon, mutta systeemisesti käytettynä sillä on todettu vakavia ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia (oksentelu, ripulointi, kuihtuminen, anoreksia, intussusseptio, ruoansulatuskanavan verenvuodot), minkä vuoksi käyttö rajoittuu koirilla ja kissoilla pääasiassa paikallisvalmisteisiin (Kyles ym. 2003, Tizard 2013). Takrolimuusi imeytyy ihoon paremmin kuin siklosporiini sen pienemmän molekyylikoon vuoksi ja sen on todettu olevan noin 100-kertaa potentimpi estämään ihon Langerhansin solujen toimintaa kuin paikallisen beetametasonivaleriaatin (Nghiem ym. 2002). Ihmisillä takrolimuusin tehon allergisten iho-oireiden hoidossa on arvioitu olevan yhtä tehokas kuin keskivahvojen kortisonivalmisteiden (Nghiem ym. 2002). Koirilla takrolimuusia on käytetty menestyksellisesti paikallisvalmisteena KCS:n (Berdoulay ym. 2005) ja kroonisen pinnallisen keratiitin eli pannuksen (Baliciki & Trbolova 2010) hoidossa. Takrolimuusi onkin varteenotettava vaihtoehto KCS:sta ja pannuksesta kärsivillä koirilla, joilla topikaalinen siklosporiini aiheuttaa silmien ärsytystä tai sen teho on vajaa (Berdoulay ym. 2005). Atooppisen dermatiitin hoidossa takrolimuusi lieventää iho-oireita etenkin koirilla, joilla on paikallisia ihomuutoksia (Marsella & Nicklin 2002, Marsella ym. 2004, Bensingor & Olivry 2005). Oireiden lieventyminen alkoi 2-3 viikossa, kun voidetta käytettiin päivittäin (Marsella ym. 2004). Missegheers ym. (2000) totesivat takrolimuusin toimivan paikalliskäytössä myös perianaalifisteiden hoidossa, mutta tehoa ei pystytty pitämään parempana kuin hoidettaessa koiria systeemisesti siklosporiinilla. Stanley & Hauptman (2009) kuitenkin saavuttivat usealla koiralla remission perianaalifisteiden hoidossa, kun takrolimuusi yhdistettiin systeemiseen glukokortikoidilääkitykseen. *Discoid lupus erythematosuksen* ja *pemphigus erythematosuksen* hoidossa Griffies ym. (2004) saivat hyviä tuloksia takrolimuusin paikallisvalmisteella, mutta aihe vaatii lisätutkimuksia. Kissoilla takrolimuusin paikalliskäytöstä löytyy vain yksittäisiä julkaistuja tapausselostuksia paikallisen dermatiitin hoidossa (Chung ym. 2009).

Paikalliskäytössä takrolimuusin imeytyminen elimistöön on vähäistä ja vain lieviä haittavaikutuksia on todettu eläimillä (Marsella & Nicklin 2002, Marsella ym. 2004, Chung ym. 2009). Ihmisillä takrolimuusin on todettu aiheuttavan paikalliskäytössä polttavaa tunnetta ja kutinaa hoitoalueelle, mutta oireet häviävät muutamassa päivässä hoidon jatkuessa (Marsella ym. 2004). Bensingor & Olivry (2005) totesivat samankaltaisia ohimeneviä ihon ärsytysoireita koirilla. Takrolimuusivoiteen etuna paikallisiin glukokortikoidivalmisteisiin verrattuna on, ettei se lisää ihon bakteeritulehdusten riskiä (Marsella ym. 2004) ja

silmäsairauksien hoidossa kliinisen vasteen saavuttamiseksi takrolimuusia voidaan annostella harvemmin kuin glukokortikoideja (Baliciki & Trbolova 2010). Takrolimuusin paikalliskäyttö on kuitenkin herättänyt huolta mahdollisten suurentuneiden ihoon liittyvien kasvainriskien vuoksi etenkin, jos yksilö altistuu runsaalle UV-säteilylle hoidon aikana (Nghiem ym. 2002, Chung ym. 2009). Aihe vaatii lisätutkimuksia, mutta ennen kuin asiaan saadaan riittävää selvyyttä, on suositeltavaa kehottaa omistajaa välttämään eläimen kanssa runsasta auringossa oleilua paikallishoidon aikana (Nghiem ym. 2002).

### **2.4.3 Pimekrolimuusi**

Pimekrolimuusia on tutkittu koirilla hoitoon vastaamattoman KCS:n ja pannuksen hoidossa (Nell ym. 2005). Nell ym. (2005) totesivat pimekrolimuusin toimivan oireiden lievittämisessä hyvin. Haittavaikutuksina he totesivat silmien ärsytystä ja sidekalvojen hyperemiaa. Pimekrolimuusilla etuna syklosporiiniin on sen pienempi molekyylikoko, jonka vuoksi pimekrolimuusin teho paikallishoidossa voi olla parempi (Nell ym. 2005). Pimekrolimuusin on ihmisillä todettu aiheuttavan merkittävästi vähemmän polttavaa tunnetta iholle käytettynä kuin takrolimuusin, mutta pimekrolimuusin tehosta ihon hoidossa ei toistaiseksi ole kattavia tutkimuksia (Nghiem ym. 2002).

### **2.5 Atsatiopriini**

Atsatiopriini kuuluu tiopuriinien lääkeaineryhmään ja sen vaikutukset perustuvat puriinisynteesin estoon (Papich 2009). Eläimillä atsatiopriinin metaboliaa ei tunneta hyvin, mutta ihmisillä atsatiopriini metaboloituu maksassa aktiiviseksi 6-merkaptopuriiniksi (6-MP), josta muodostuu edelleen 6-tioguaaniinukleotidia (6-TGN) (Papich 2009, Tizard 2013). 6-TGN estää puriinisynteesiä, minkä seurauksena lymfosyyttien proliferaatio estyy (Papich 2009, Tizard 2013). Atsatiopriinin vaikutukset kohdistuvat pääasiassa soluvälitteiseen immunitettiin ja vaikutukset humoraaliseen immunitettiin ovat vähäisiä (Scott-Moncrieff 2009, Tizard 2013). Immunosuppressiivisten vaikutusten lisäksi atsatiopriinilla on anti-inflammatorisia vaikutuksia, sillä se estää makrofagien muodostumista (Tizard 2013). Atsatiopriinin kliiniseen vasteeseen kuluu useita viikkoja (4-8 viikkoa) (Scott-Moncrieff 2009) ja se yhdistetäänkin usein glukokortikoideihin (Tizard 2013) tai syklofosfamideihin (Gregory 2014) nopeamman vasteen saavuttamiseksi.

Kissoilla atsatiopriinin käyttöä ei enää suositella vakavan leukopenian ja trombosytopenian vaaran vuoksi (Preziosi ym. 2003). Koirilla atsatiopriinia käytetään immunosuppressanttina useissa immuunivälitteisissä taudeissa ja anti-inflammatoristen vaikutusten vuoksi

atsatiopriinia käytetään erityisesti ihosairauksien hoidossa (Tizard 2013). Kuitenkin atooppisen dermatiitin hoidossa Favrot ym. (2007) totesivat atsatiopriinin vaikutukset vähäisiksi eivätkä he suosittele atsatiopriinin käyttöä atooppisen dermatiitin hoidossa siihen liittyvien vakavien haittavaikutusten vuoksi. *Myasthenia graviksen* hoidossa atsatiopriini on osoittautunut olevan tehokas lääke yhdistettynä antikoliiniesteraasilääkitykseen, kuten pyridostigmiiniin (Dewey ym. 1999). Noninfektiivisen meningoencefaliitin hoidossa Wong ym. (2010) totesivat atsatiopriini-glukokortikoidiyhdistelmän johtavan remissioon useilla koirilla, mutta atsatiopriinin vaikutuksesta ennusteeseen vaadittaisiin lisätutkimuksia. IMHA:n hoidossa Piek ym. (2008) eivät pystyneet osoittamaan olevan hyötyä atsatiopriinin lisäämisestä glukokortikoideihin verrattuna pelkkään glukokortikoidilääkitykseen. Perianaalifisteiden hoidossa Harkin ym. (2007) saavuttivat kohtalaisen tehon atsatiopriinin ja glukokortikoidin yhdistelmällä oireiden lievittämisessä, mutta tulokset eivät olleet yhtä hyviä kuin hoidettaessa perianaalifisteitä siklosporiinilla tai topikaalisella takrolimuusilla, joten atsatiopriinia ei voida pitää ensisijaisena lääkevaihtoehtona perianaalifisteiden hoidossa.

Atsatiopriinin yleisimmät haittavaikutukset koirilla ja kissoilla ovat ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten oksentelu ja ripulointi (Whitley & Day 2011, Viviano 2013), sekä myelosuppressio (Houston & Taylor 1991, Rinkardt & Kruth 1996). Myelosuppressio voi esiintyä jopa viikkoja tai kuukausia lääkityksen aloittamisen jälkeen (Houston & Taylor 1991, Rinkardt & Kruth 1996), minkä vuoksi säännöllinen verenkuvan seuranta on lääkityksen aikana tärkeää (Scott-Moncrieff 2009, Viviano 2013). Tila on nopeasti korjaantuva, kun lääkitys lopetetaan (Houston & Taylor 1991, Rinkardt & Kruth 1996). Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat koiralla hepatiitti, maksan nekroosi (Wallisch & Trepanier 2015) ja pankreatiitti (Houston & Taylor 1991), minkä vuoksi atsatiopriinia tulisi käyttää varoen maksasairauksista kärsivillä potilailla ja potilailla, joilla on pankreatiittihistoria. Saksanpaimenkoirilla vaikuttaa olevan suurempi riski maksavaurioiden syntymiselle atsatiopriinilääkityksen aikana (Wallisch & Trepanier 2015). Maksavaurioiden varalta maksaentsyymien seuranta suositellaan ennen ja jälkeen lääkityksen aloittamista, erityisesti hoidon alussa, sillä maksa-arvojen muutos tapahtuu keskimäärin ensimmäisen 4 viikon aikana lääkityksen aloittamisesta (Viviano 2013, Wallisch & Trepanier 2015). Atsatiopriinin mutageeniset vaikutukset lisäävät ihmisillä kasvainsairauksien riskiä (Allison 2000), mutta koirilla ja kissoilla ei ole raportoitu selkeää yhteyttä atsatiopriinin ja kasvainsairauksien välillä.

Atsatiopriinin aiheuttaman myelosuppression vaaran uskotaan lisääntyvän, mikäli 6-MP:ta inaktivoivan ksantiinioksidaasin tai tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) aktiivisuus alenee (Papich 2009, Viviano 2013). Useat lääkkeet, erityisesti allopurinoli, estävät ksantiinioksidaasin toimintaa, jolloin atsatiopriinin aiheuttamien haittavaikutusten riski voi kasvaa (Papich 2009). Ihmisillä TPMT:n alhainen aktiivisuus on yhdistetty suurentuneeseen myelosuppression riskiin, korkea TPMT:n aktiivisuus puolestaan huonontaa lääkkeen tehokkuutta (Kidd ym. 2004). Kissoilla TPMT:n aktiivisuus on alhaisempi kuin muilla eläinlajeilla, minkä uskotaan herkistävän kissoja atsatiopriinin haittavaikutuksille (Foster ym. 2000, Salavaggione ym. 2004). Myös eri koiraroduilla on havaittu eroja TPMT:n aktiivisuuksissa (Salavaggione ym. 2002, Kidd ym. 2004). Kidd ym. (2004) totesivat suursnautsereilla olevan alhaisempi TPMT:n aktiivisuus kuin muilla koiraroduilla ja alaskanmalamuteille he totesivat muita koirarotuja korkeampia TPMT:n aktiivisuuksia. Kuitenkin Rodriguez ym. (2004) eivät pystyneet koirilla osoittamaan alhaisen TPMT:n aktiivisuuden ja myelosuppression yhteyttä, minkä vuoksi he epäilevät koirilla muiden tekijöiden vaikuttavan myelosuppression mekanismiin.

## 2.6 Syklofosfamidi

Syklofosfamidilla on immunosuppressiivisten ominaisuuksien lisäksi antineoplastisia ominaisuuksia, joiden vuoksi sitä käytetään myös syöpälääkkeenä (Allison 2000). Se metaboloituu maksan CYP450-entsyymien avulla 4-hydroksisyklofosfamidiksi, josta muodostuu syklofosfamidin aktiiviset metaboliitit, fosforamidisinappikaasu ja akroleiini (Papich 2009). Fosforamidisinappikaasu on alkyloiva aine eli se estää DNA:n kahdentumisen erityisesti nopeasti jakaantuvilla soluilla, mikä johtaa B- ja T-solujen sekä makrofagien aktiivisuuden alenemiseen (Papich 2009, Tizard 2013). Hoidon alussa vaikutus kohdistuu enemmän B-soluihin ja niiden vasta-ainemuodostukseen, mutta pitkäaikaiskäytössä sekä B-että T-solujen normaali toiminta estyy (Tizard 2013).

Koirilla syklofosfamidia käytetään immuunisuppressanttina immuunivälitteisessä hemolyttisessä anemiassa, trombosytopeniassa ja artriitissa sekä pemfiguksessa (Best & Fry 2013). IMHA:n hoidossa Burgess ym. (2000), Grundy & Barton (2001) ja Mason ym. (2003) yhdistivät syklofosfamidilääkityksen suurempaan mortaliteettiin eikä syklofosfamidilääkityksellä osoitettu olevan etua koirien toipumisessa verrattuna glukokortikoidihoitoon. On kuitenkin mahdollista, että syklofosfamidia käytettiin sellaisille potilaille, joilla oli vakavammat muutokset ja tämä johti suurempaan kuolleisuuteen. Whitley

& Day (2011) kuitenkin suosittelevat, että syklofosfamidia ei tulisi enää käyttää immunosuppressiivisena lääkkeenä sen vakavien haittavaikutusten vuoksi. Kissoilla syklofosfamidin käytöstä on hyvin vähän tieteellistä näyttöä, mutta Gregory (2014) ehdottaa käyttöindikaatioiksi kissalla reumaattisen artriitin ja IMHA:n.

Syklofosfamidin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat myelosuppressio ja ruoansulatuskanavan häiriöt, mutta syklofosfamidin on lisäksi todettu aiheuttavan steriiliä hemorraagista kystiittiä koirilla ja kissoilla (Peterson ym. 1992, Charney ym. 2003, Morrison-Collister ym. 2003, Best & Fry 2013). Hemorraaginen kystiitti on seurausta syklofosfamidin metaboliatuotteesta, akroleiinista, joka aiheuttaa virtsateiden epiteeliin ödeemaa, nekroosia, hemorragiaa ja fibroosia (Charney ym. 2003). Charney ym. (2003) totesivat furosemidin yhdistämisen syklofosfamidihoitoon vähentävän merkittävästi hemorraagisen kystiitin esiintymistä koirilla. Syklofosfamidihoito on myös yhdistetty välimuotoisen epiteelin karsinooman esiintymiseen koirilla (Macy ym. 1983). Ihmisillä välimuotoisen epiteelin karsinooman ja syklofosfamidihoidon yhteys tunnetaan hyvin (Siddiqui ym. 1996).

## 2.7 Klorambusiili

Klorambusiili on alkyloiva aine (Scott-Moncrieff 2009), jolla on antineoplastisia ja immunosuppressiivisia ominaisuuksia (Reinert & Feldman 2015). Se muutetaan maksassa sen aktiiviseksi metaboliatuotteeksi, fenylyletikkahapoksi, jonka vaikutusperiaate on sama kuin syklofosfamidin aktiivisen metaboliitin, fosforamidisinappikaasun (Papich 2009, Viviano 2013). Klorambusiilin immunosuppressiivisen vaikutuksen alkamiseen voi kulua jopa 2 viikkoa (Viviano 2013).

Immunosuppressiivisena lääkityksenä klorambusiilia on käytetty kissoilla pääasiassa IBD:n hoidossa, joka vastaa huonosti glukokortikoideihin (Viviano 2013). Vaikka kliininen käyttö IBD:n hoidossa on yleistä, ei aiheesta ole julkaistuja tutkimuksia. Kissoilla klorambusiilia on käytetty myös glukokortikoideihin yhdistettynä *pemphigus foliaceuksen* hoidossa (Preziosi ym. 2003, Irwin ym. 2012). Preziosi ym. (2003) totesivat klorambusiilin ja glukokortikoidin yhdistelmähoidolla saavutettavan paremman kliinisen tehon kissojen pemfikuksen hoidossa kuin pelkällä glukokortikoidilääkityksellä, mutta haittavaikutusten esiintyminen lisääntyi. Klorambusiili-glukokortikoidilääkitystä parempi teho remissioon pääsemisessä saavutettiin triamisinolonilla (Preziosi ym. 2003). Irwin ym. (2012) vertasivat klorambusiilin tehoa siklosporiinin tehoon pemfikuksen hoidossa ja totesivat lääkkeiden tehoon vastaavan toisiaan, kun ne yhdistettiin glukokortikoideihin. Koirien PLE:n hoidossa Dandrieux ym.

(2013) vertasivat klorambusiilin tehoa atsatiopriinin tehoon glukokortikoideihin yhdistettynä ja totesivat klorambusiili-prednisolonyhdistelmän olevan tehokkaampi kuin atsatiopriini-prednisolonyhdistelmän. Klorambusiilin käytöstä on myös yksittäinen raportoitu tapaus kissan IMT:n hoidossa, jonka perusteella ei voida kuitenkaan tehdä johtopäätöstä klorambusiilin tehosta kissan IMT:n hoidossa (Wondratschek ym. 2010).

Klorambusiilin käytön haittavaikutuksia ovat myelosuppressio, alttius infektioille ja ruoansulatuskanavan häiriöt (Scott-Moncrieff 2009, Viviano 2013). Myelosuppression on kuitenkin todettu olevan lievää ja ohimenevää, ja sitä esiintyy yleensä 7-14 päivää lääkityksen aloittamisesta (Viviano 2013). Klorambusiilin on todettu ihmisillä aiheuttavan kouristuskohtauksia (Salloum ym. 1997). Kissalla on raportoitu yksi tapaus, jossa klorambusiililääkityksen yhteydessä kissalla todettiin neurologisia oireita (Benitah ym. 2003). Koirilla ei ole raportoituja hermostollisia haittavaikutuksia, mutta yhdellä koiralla on epäilty klorambusiilin aiheuttaneen kouristuskohtauksia lääkityksen jälkeen (Giuliano 2013). Reinert & Feldman (2015) raportoivat kissoilla ensimmäiset fanconin syndroomatapaukset, joiden epäiltiin liittyvän klorambusiililääkitykseen. Fanconin syndroomassa munuaisten toiminta häiriintyy, mikä johtaa glukoosin, aminohappojen, ionien ja elektrolyyttien erittymiseen virtsaan. Kolme neljästä kissasta toipui fanconin syndroomasta, kun klorambusiililääkitys lopetettiin (Reinert & Feldman 2015). Reinert & Feldman (2015) suosittelevatkin klorambusiililääkityksellä olevien kissojen virtsan seurantaa, jotta lääkitys voidaan lopettaa, jos kissalla esiintyy fanconin syndroomaan viittäviä löydöksiä kuten glukosuriaa ja proteinuriaa.

## **2.8 Oklasitinibi**

Oklasitinibi on Janus-kinaasi inhibiittori, jonka vaikutukset kohdistuvat allergiaoireita aiheuttaviin sytokiineihin (Gonzales ym. 2014). Janus-kinaasit jaetaan neljään entsyymiluokkaan: JAK1, JAK2, JAK3 ja TYK2, joilla on merkittävä rooli lukuisten sytokiinien viestin välittämisessä solun sisälle (Ackermann 2007). Sytokiinien kiinnittyessä solukalvojen reseptoreihin sytoplasmassa olevat Janus-kinaasit aktivoituvat ja muuttavat sytokiinireseptorin rakennetta siten, että sytokiinien viesti välittyy solun sisälle ja aikaansaa soluvasteen (Ackermann 2007). Oklasitinibi estää erityisesti JAK1-luokan entsyymien toimintaa, jotka osallistuvat allergiaan ja inflammatioon liittyvien sytokiinien (IL-2, IL-4, IL-6 ja IL-13) sekä kutinan oireisiin liittyvän sytokiinin (IL-31) viestin välitykseen (Gonzales ym. 2014). JAK-entsyymien toiminnasta ovat riippuvaisia myös sytokiinit, jotka osallistuvat



hematopoieesiin (GM-CSF ja erytropoietiini) ja lymfosyyttien kehittymiseen (Ackermann 2007). Oklasitinibilla todettiin vähäinen vaikutus hematopoieesiin osallistuvien entsyymien inhibointiin (Gonzales ym. 2014). Gonzales ym. (2014) kuitenkin totesivat, että kyseessä on *in vitro* tutkimus ja osa käytetyistä solumalleista olivat ihmisten eikä koirien, joten poikkeuksia tästä tutkimuksesta voi esiintyä koirilla kliinisissä tutkimuksissa.

Oklasitinibin on useassa kliinisessä tutkimuksessa osoitettu olevan tehokas ja pitkäaikaiskäytössä turvallinen lääke koiran allergisen ja atooppisen dermatiitin hoidossa (Gadeyne ym. 2014, Cosgrove ym. 2013a, b, 2015). Sen vaikutus on nopea ja se helpottaa kutinan oireita jo ensimmäisen vuorokauden aikana lääkityksen aloittamisesta (Cosgrove 2013a, b, Gadeyne ym. 2014). Oklasitinibin tehoa koiran atooppisen dermatiitin hoidossa on verrattu muihin immunosuppressiivisiin lääkkeisiin. Gadeyne ym. (2014) eivät todenneet eroa oklasitinibin ja prednisolonin tehokkuudessa tai turvallisuudessa lyhytaikaisessa käytössä, mutta Cosgrove ym. (2015) uskovat, että oklasitinibilla voi olla vähemmän haittavaikutuksia pitkäaikaiskäytössä. Little ym. (2015) vertasivat puolestaan oklasitinibin tehoa siklosporiinin tehoon ja havaitsivat oklasitinibin auttavan kliinisiin oireisiin nopeammin ja oklasitinibilla olevan vähemmän ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Panteri ym. (2016) tutkivat oklasitinibin ja siklosporiinin samanaikaista käyttöä koiralla eivätkä he todenneet lisääntyntä haittavaikutusten riskiä suhteessa pelkkään oklasitinibin käyttöön. Oklasitinibia sisältävä valmiste (Apoquel) on saanut myyntiluvan Suomessa koirien allergisen kutinan ja atooppisen dermatiitin oireiden hoitoon, mutta valmisteeseen saaminen Suomen markkinoille on viivästynyt eikä tätä kirjallisuuskatsausta kirjoitettaessa oklasitinibia ole saatavilla Suomessa.

Kissoille myyntiluvallista valmistetta ei ole ja oklasitinibin käytöstä tehtyjä tutkimuksia kyseisellä lajilla on julkaistu vain yksi tätä kirjallisuuskatsausta kirjoitettaessa (Ortalda ym. 2015). Oklasitinibilla on saatu lupaavia tuloksia joidenkin kissojen allergisen dermatiitin hoidossa, mutta lisätutkimukset ovat tarpeen tehokkaan annoksen määrittämiseksi ja haittavaikutusten selvittämiseksi (Ortalda ym. 2015).

Oklasitinibilääkityksen yleisimmät haittavaikutukset olivat oksentelu, ripuli, virtsatietulehdukset, korvatulehdukset, pododermatiitti ja pyoderma, mutta iho- ja korvatulehduksien epäillään liittyvän atooppisen dermatiitin oireisiin (Cosgrove ym. 2013a, 2013b, Gadeyne ym. 2014, Cosgrove ym. 2015). Ruoansulatuskanavan häiriöt olivat lieviä ja lakkasivat ilman erillistä hoitoa oklasitinibilääkityksen jatkuessa (Cosgrove ym. 2013a, b).

Harvinaisempia haittavaikutuksia olivat anoreksia, painon lasku, polyfagia ja polydipsia (Cosgrove ym. 2013a, b, Cosgrove ym. 2015). Oklasitinibi voi lisätä infektoriskiä sekä altistaa kasvainsairauksille, mutta aihe vaatii lisätutkimuksia (Gadeyne ym. 2014, Cosgrove ym. 2015). Veriarvoissa ei todettu merkittäviä muutoksia lääkityksen aikana eikä oklasitinibilla todettu vaikutusta rokotusten tehoon, vaikka käytettiin sekä tapettuja että eläviä heikennettyjä rokotteita (Cosgrove ym. 2013a, Gadeyne ym. 2014, Cosgrove ym. 2015). Oklasitinibi poistuu elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla ja CP450-entsyymijärjestelmän esto on vähäistä, minkä vuoksi sen ei pitäisi vaikuttaa muiden CP450-entsyymijärjestelmää käyttävien lääkeaineiden metaboliaan (EMA 2013).

## **2.9 Vinkrisitiini**

Vinkrisitiini on immunosuppressiivinen ja antineoplastinen lääke, jonka uskotaan lisäävän trombopoiesiaa, nopeuttavan megakaryosyyttien fragmentoitumista verihiutaleiksi ja estävän verihiutaleiden hajoamista estämällä fagosytoosia ja immunoglobuliinien sitoutumista verihiutaleisiin (Scott-Moncrieff 2009). Matalalla annoksella vinkrisitiini aiheuttaa verihiutaleiden määrän lisääntymistä, mutta korkeilla annoksilla vinkrisitiini voi aiheuttaa myelosuppressiota ja trombosytopeniaa (Scott-Moncrieff 2009).

Vinkrisitiiniä käytetään koirilla erityisesti IMT:n hoidossa kerta-annoksena yhdistettynä glukokortikoideihin (Scott-Moncrieff 2009). Rozanski ym. (2002) totesivat vinkrisitiinin kerta-annoksena lyhentävän koirilla IMT-potilaan toipumisaikaa ja nopeuttavan verihiutaleiden lisääntymistä, kun se yhdistettiin glukokortikoideihin. Balog ym. (2013) vertasivat vinkrisitiinin tehoa hIVIG:n tehoon koiran IMT:n hoidossa ja totesivat molempien lääkkeiden yhdistettynä glukokortikoideihin saavuttavan yhtä hyvän vasteen potilaan toipumisessa. Kissoilla vinkrisitiiniä on kokeiltu IMT:n hoidossa, mutta sen ei todettu nopeuttavan potilaiden toipumisaikaa (Wondratschek ym. 2010) ja kissoilla vinkrisitiinin pääasiallinen käyttökohde on syöpäsairauksien hoidossa.

Vinkrisitiini on koirilla hyvin siedetty ja se aiheuttaa harvoin haittavaikutuksia (Rozanski ym. 2002, Balog ym. 2013). Yleisimmin koirilla todetut haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan ja suonensisäisen annostelun jälkeen voidaan havaita oksentelua ja löysää ulostetta (Tsukamoto ym. 2011). Tsukamoto ym. (2011) totesivat koirilla vinkrisitiinin aiheuttavan suoliston hypomotiliteettia. Vinkrisitiiniä käytetään suonensisäisesti annosteltuna ja annostelussa tulee käyttää huolellisuutta, sillä verisuonen ulkopuolella se on voimakkaan syövyttävää kudoksille ja voi aiheuttaa laskimotulehduksen (Scott-Moncrieff 2009, Balog ym.

2013). Myelosuppression vaara on pieni, koska vinkrisitiiniä käytetään immuunivälitteisten tautien hoidossa alhaisemmilla annoksilla kuin sytostaattihoidoissa (Balog ym. 2013).

## 2.10 Leflunomidi

Leflunomidin vaikutukset perustuvat pyrimidiinisynteesin estoon ja sillä on immunosuppressiivisten vaikutusten lisäksi anti-inflammatorisia (Tizard 2013) sekä antiviraalisia vaikutuksia (Williams ym. 2007, Hartono ym. 2013). Suoliston limakalvolla leflunomidi metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi teriflunomidiksi (A77 1726) (Gregory 2014), joka estää pyrimidiinisynteesiin tarvittavan dihydro-orotaattidehydrogenaasin toimintaa, estäen aktivoitujen T- ja B-solujen proliferaatiota (Gummert ym. 1999). Korkeilla annoksilla A77 1726 estää myös T-solujen aktivaatiossa tarvittavan tyrosiinikinaasin toimintaa (Bianco & Hardy 2009). Lisäksi A77 1726:n uskotaan ihmisillä estävän immunoglobuliinien ja interleukiinien tuotantoa (Koulu 2012).

Koirilla leflunomidia on käytetty hyvin tuloksin immuunivälitteisen polyartriitin (Colopy ym. 2010), rektaalisten polyyppien (Fukushima ym. 2016), immuunivälitteisen hemolyyttisen anemian ja trombositopenian (Gregory ym. 1998), Evansin syndrooman (samanaikainen IMT ja IMHA) (Gregory ym. 1998, Bianco & Hardy 2009), noninfektiivisen meningoencefalomyeliitin (Gregory ym. 1998) ja systeemisen histiosytoosin (Gregory ym. 1998, Affolter & Moore 2000) hoidossa. Lisäksi leflunomidia on käytetty koirilla yksittäistapauksissa polymyosiitin, *pemphigus foliaceuksen*, aplastisen anemian ja punasoluaplasian hoidossa (Gregory ym. 1998). Koska raportoidut tapaukset rajoittuvat yksittäisiin tapauksiin, ei leflunomidin tehosta voida tehdä päätelmiä näiden tautien hoidossa.

Williams ym. (2007) totesivat leflunomidilla olevan antiviraalisia vaikutuksia kissan herpesvirusta vastaan, minkä vuoksi leflunomidilla on etuja muihin immunosuppressiivisiin lääkkeisiin kissan elinsiirroissa, joissa herpesvirus aiheuttaa yleisiä komplikaatioita.

Leflunomidi on hyvin siedetty koirilla ja kissoilla, mutta se voi aiheuttaa haittavaikutuksina huonontunutta ruokahalua, lievää anemiaa, leukopeniaa ja trombositopeniaa sekä oksentelua (Gregory ym. 1998, Colopy ym. 2010, Mehl ym. 2011). Glukokortikoideihin yhdistettynä leflunomidi on koirilla aiheuttanut verisiä ulosteita ja oksennuksia (Gregory ym. 1998). A77 1726 erittyy pääasiassa munuaisten kautta, minkä vuoksi munuaisten vajaatoiminta voi hidastaa lääkkeen poistumista elimistöstä (Rozman 2002). Lisäksi munuaisten

vajaatoiminnasta kärsivillä koirilla ja kissoilla leflunomidin metaboliitti trimetyylifluoronaliini (TMFA) voi mahdollisesti aiheuttaa TMFA-toksikoosin (Williams ym. 2007, Gregory 2014).

Leflunomidin käyttö on ongelmallista sen pitkän puoliintumisajan vuoksi, jolloin vaikutuksen alkuun kuluu useita viikkoja (Rozman 2002). Ihmisillä leflunomidin puoliintumisaika on noin 2 viikkoa ja lääkeaineen tasapainon saavuttamiseksi kuluu noin 20 viikkoa (Rozman 2002). Singer ym. (2011) totesivat koirilla tehdyssä tutkimuksessa leflunomidin puoliintumisajan olevan huomattavasti lyhyempi kuin ihmisillä, minkä vuoksi koirilla lääkityksen teho voidaan saavuttaa nopeammin, mutta lisätutkimuksia tarvitaan selvittämään mistä erot lajien välillä johtuvat. Mehl ym. (2011) totesivat kissoilla A77 1726:n puoliintumisajan olevan noin 60 tuntia, mikä voi aiheuttaa lääkeaineen kumuloitumista elimistöön, minkä seurauksena lääkitys voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen pitkäaikaiskäytössä.

## **2.11 Mykofenolaattimofetiili (MMF)**

Mykofenolaattimofetiilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin mykofenolaattihappoon (MPA), joka muodostuu maksan ja plasman esteraasien vaikutuksesta (Krensky ym. 2001). MPA inhiboi inosiinimonofosfaattidehydrogenaasia (IMPDH), erityisesti tyyppi II:ta, jota B- ja T-solut tarvitsevat guaniininukleotidien tuottamiseen (Abelson ym. 2009, Hartono ym. 2013). Muut solut voivat käyttää vaihtoehtoisia reittejä guaniininukleotidien rakennukseen, joten mykofenolaattimofetiilin vaikutukset kohdistuvat hyvin spesifisti lymfosyytteihin (Krensky ym. 2001). Koirilla MPA:n vaikutus IMPDH-entsyymiin on nopea ja vaikutukset alkavat jo 2-4 tunnin kuluttua lääkkeen nauttimisesta, joten kliininen teho saavutetaan nopeasti (Abelson ym. 2009, Whitley & Day 2011). MPA aiheuttaa lisäksi aktivoitujen T-solujen apoptoosia ja estää dendriittisolujen maturaatiota (Allison 2000, Whitley & Day 2011). MMF:a voidaan käyttää hitaana suonensisäisenä infuusiona tai suun kautta tabletteina (Abelson ym. 2009).

MMF:a on käytetty koirilla ja kissoilla *pemphigus foliaceuksen* (Papich 2009), IMHA:n (Bacek & Macintire 2011, Wang ym. 2013) ja *myasthenia graviksen* hoidossa (Abelson ym. 2009, Dewey ym. 2000, Dewey ym. 2010). IMHA:n hoidossa Wang ym. (2013) totesivat MMF:n yhdistettynä glukokortikoideihin saavuttavan yhtä hyvän hoitotuloksen verrattuna muihin immunosuppressiivisiin lääkityksiin (siklosporiini, IVIG, atsatiopriini), joita käytettiin glukokortikoidilääkityksen kanssa. MMF:n etuna kuitenkin sen todettiin aiheuttavan yhdistelmähoidossa vain lieviä haittavaikutuksia. *Myasthenia graviksen* hoidossa MMF on tavallisesti yhdistetty pyridostigmiiniin ja tulokset ovat olleet vaihtelevia (Abelson ym. 2009,

Dewey ym. 2000, Dewey ym. 2010), jonka vuoksi aihe vaatii lisätutkimuksia eikä MMF:a voida tällä hetkellä suositella ensisijaisena lääkityksenä *myasthenia graviksen* hoidossa (Dewey ym. 2010).

MMF on koirilla ja kissoilla hyvin siedetty, mutta se voi aiheuttaa lieviä ruoansulatuskanavaoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia (Papich 2009, Bacek & Macintire 2011, Wang ym. 2013). MMF erittyy pääasiassa munuaisten kautta, minkä vuoksi munuaissairaudesta kärsivillä lääkkeen poistuminen elimistöstä voi heikentyä (Gummert ym. 1999). MMF joutuu enterohepaattiseen kiertoon (Gummert ym. 1999), joten enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavat aineet voivat joko nopeuttaa tai hidastaa lääkkeen poistumista elimistöstä (Krensky ym. 2001). MMF:n kanssa ei tulisi samanaikaisesti käyttää antasideja, jotka sisältävät alumiini- tai magnesiumhydroksidia, sillä ne estävät mykofenolaattimofetiilin imeytymistä (Krensky ym. 2001).

## **2.12 Ihmisen suonensisäinen immunoglobuliini (hIVIG)**

Ihmisen suonensisäinen immunoglobuliini (hIVIG) on valmistettu keräämällä terveiden ihmisten plasmasta IgG:tä (Scott-Moncrieff 2009). Sen vaikutusmekanismia ei tunneta täysin, mutta hIVIG:n uskotaan kilpailevan IgG:n sitoutumiskohdista monosyyttien Fc-reseptoreihin estäen monosyyttejä fagosytoimasta punasoluja ja verihiutaleita (Scott-Moncrieff 2009, Whitley & Day 2011). Lisäksi hIVIG:n uskotaan estävän lymfosyyttien ja komplementin aktivaatiota sekä vähentävän immunoglobuliinien muodostumista (Whelan ym. 2009).

Koirilla ja kissoilla hIVIG:a käytetään tavallisesti hitaana suonensisäisenä infuusiona glukokortikoidilääkityksen alkuvaiheessa nopeuttamaan potilaan toipumisaikaa (Kellerman & Bruyette 1997, Bianco ym. 2007, 2009, Balog ym. 2013). Fagosytoosin eston vuoksi koirilla hIVIG:a on käytetty IMHA:n (Kellerman & Bruyette 1997, Whelan ym. 2009) ja IMT:n (Bianco ym. 2007, Bianco & Hardy 2009, Bianco ym. 2009, Balog ym. 2013) hoidossa. IMHA:n hoidossa hIVIG:n tehosta on kuitenkin saatu ristiriitaisia tuloksia; Whelan ym. (2009) eivät todenneet etua hIVIG:n lisäämisestä glukokortikoideihin, kun taas Kellerman & Bruyette (1997) arvioivat hIVIG:n nopeuttavan IMHA-potilaiden toipumisaikaa. Aihe vaatii siis lisätutkimuksia. IMT:n hoidossa hIVIG:n yhdistämisen glukokortikoideihin on todettu nopeuttavan koirien toipumisaikaa verrattuna pelkkään glukokortikoidilääkitykseen (Bianco ym. 2009, Balog ym. 2013). Balog ym. (2013) vertasivat IMT:sta kärsivillä koirilla hIVIG:n ja vinkrsitiinin vaikutusta potilaan toipumisaikaan ja he totesivat molempien lääkkeiden

saavuttavan yhtä hyvän vasteen potilaan toipumisessa, kun lääkkeet yhdistettiin glukokortikoideihin. Sekä koirilla että kissoilla hIVIG:lla on saatu hyviä tuloksia vakavien ihon lääkeainereaktioiden hoidossa (Byrne & Giger 2002, Nuttall & Malham 2004, Trotman ym. 2006), mutta raportoidut tapaukset rajoittuvat yksittäisiin tapauselostuksiin, jonka vuoksi lisätutkimukset ovat tarpeen tehon varmistamiseksi.

Mahdollisia hIVIG:n aiheuttamia haittavaikutuksia koirilla ja kissoilla ovat anafylaksia, kuume ja tromboembolit (Tsuchiya ym. 2009, Balog ym. 2013), mutta haittavaikutusten on kuitenkin todettu olevan harvinaisia (Bianco ym. 2007, 2009, Balog ym. 2013). Anafylaktisten reaktioiden esiintyminen on koirilla yhdistetty toistuviin hIVIG-infuusioihin (Abelson ym. 2009), minkä vuoksi toistuvaa käyttöä ei voida suositella. Tromboembolismien riskin vuoksi Tsuchiya ym. (2009) suosittelevat hIVIG-infuusioon yhdistettävän antitromboottisen lääkeaineen, kuten aspiriinin tai hepariinin. Käyttöä eläimillä rajoittavat lääkeaineen kallis hinta ja eettiset kysymykset, sillä lääkkeen käyttö koirille ja kissoille voi vähentää sen saatavuutta ihmispotilailla (Bianco ym. 2007, Whitley & Day 2011).

### **2.13 Sirolimuusi eli rapamysiini**

Sirolimuusin immunosuppressiivinen vaikutus perustuu sirolimuusi-FKBP-kompleksin muodostumiseen (Hartono ym. 2013), mutta se ei estä takrolimuusi-FKBP-kompleksin tapaan kalsineuriinireseptorin toimintaa (Koulu 2012) vaan kompleksi sitoutuu mTOR-proteiinikinaasiin (mammalian target of rapamycin) (Krensky ym. 2001) estäen IL-2:n signaalia. Tämä johtaa T- ja B-solujen aktivaation estymiseen (Hartono ym. 2013) ja lisäksi sirolimuusi aiheuttaa aktivoitujen T-solujen apoptoosia (Allison 2000). Sirolimuusin vaikutuksen on todettu kestävän useita kuukausia lääkityksen lopettamisen jälkeen (Krensky ym. 2001).

Eläinten käytössä sirolimuusista tehdyt julkaisut rajoittuvat mallintamistutkimuksiin, joissa koiralla tehtyjä tutkimuksia käytetään ihmisten elinsiirtojen mallina (Kneteman ym. 1996) sekä ihmisten syöpäsairauksien hoitoon liittyviin tutkimuksiin (Delgado ym. 2015). Sirolimuusin käytöstä immuunivälitteisten sairauksien hoidossa koirilla ja kissoilla tarvitaan lisätutkimuksia.

Sirolimuusi metaboloituu ihmisillä maksan CYP450 entsyymijärjestelmässä, jolloin samaa metaboliareittiä käyttävät aineet ja lääkkeaineet voivat hidastaa tai nopeuttaa sirolimuusin poistumista elimistöstä (Krensky ym. 2001). Ihmisillä sirolimuusi aiheuttaa haittavaikutuksina

hyperlipidemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa (Allison 2000). Toisin kuin useimmat muut immunosuppressiiviset lääkkeet, sirolimuusin uskotaan ihmisillä vähentävän kasvainsairauksien riskiä sekä estävän kasvaimien metastoitumista (Bugelski ym. 2010).

## **2.14 Danatsoli**

Danatsoli on syntetttinen androgeeni, jota on käytetty koirilla glukokortikoideihin yhdistettynä IMHA:n ja IMT:n hoidossa (Papich 2009, Suliman 2009, Whitley & Day 2011). Danatsolin lisäämisellä ei ole kuitenkaan osoitettu olevan etua verrattuna pelkkään glukokortikoidihoitoon, minkä vuoksi käyttö ei ole yleistä (Suliman 2009). Danatsolin uskotaan vähentävän makrofagien Fc-reseptoriekspressiota estäen punasolujen opsonisaatiota sekä vähentävän vasta-aineiden ja komplementin sitoutumista punasoluihin ja trombosyytteihin (Papich 2009, Suliman 2009, Whitley & Day 2011). Eläimillä danatsoli voi olla hepatotoksista ja anabolisen ominaisuuden vuoksi se voi aiheuttaa lyhyessä ajassa voimakasta painonnousua, etenkin yhdistettynä glukokortikoideihin (Suliman 2009, Whitley & Day 2011). Kissoilla danatsolin käytöstä immuunivälitteisten sairauksien hoidossa ei löydy julkaisuja.

## **2.15 Kultayhdisteet**

Kultayhdisteiden vaikutusmekanismit tunnetaan huonosti, mutta niiden epäillään estävän T-solujen toimintaa ja lysosomaalisten entsyymien toimintaa (Papich 2009, Koulu 2012). Kultayhdisteet annostellaan pääasiallisesti lihaksensisäisesti ensin viikoittain ja vasteen saavuttamisen jälkeen kuukausittain (Rang ym. 2007, Papich 2009).

Ongelmana kultayhdisteiden käytössä on, että kliinisen vasteen saavuttamiseen kuluu useita viikkoja ja koirilla vaikutuksen alkuun voi kulua jopa 6-12 viikkoa (Papich 2009). Ihmisillä maksimaalinen teho saavutetaan vasta 3-4 kuukauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta (Rang ym. 2007). Pitkäaikaiskäytössä kultayhdisteet kertyvät elimistöön pitkän puoliintumisajan vuoksi (Koulu 2012), jolloin ne saattavat vaurioittaa kudoksia. Ihmisillä kultayhdisteiden pääasiallinen poistumisreitti elimistöstä on virtsa ja yhtenä haittavaikutuksena onkin todettu munuaisvauriot (Rang ym. 2007). Kultayhdisteet voivat aiheuttaa koirilla myös veren kuvan muutoksia, erityisesti trombosytopeniaa (Bloom ym. 1985). Koirilla ja kissoilla käyttö on nykyään hyvin vähäistä (Papich 2009) ja käyttöä koskevat artikkelit rajoittuvat yksittäisiin tapausselostuksiin pääasiassa pemfiguksen hoidossa (Olynyk & Guthrie 1984, Preziosi ym. 2003).

### 3 POHDINTA

Immunosuppressiivisten lääkkeiden tärkein käyttökohde koirilla ja kissoilla on immuunivälitteisten sairauksien hoito. Ihmisillä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään lisäksi elinsiirroissa estämään elinsiirrännäisen hyljintää, mutta eläimillä elinsiirtojen määrä on vielä varsin vähäistä. Eläimillä elinsiirtojen määrää rajoittaa eettiset kysymykset, sillä elintä luovuttava eläin joutuu kokemaan tahtomattaan kipua ja altistuu terveysriskeille elinsiirtokirurgian seurauksena. Vaikka immunosuppressiivisten lääkkeiden kehitys mahdollistaisi tulevaisuudessa elinsiirrot myös eläinlajilta toiselle, on todennäköistä, että immunosuppressiivisten lääkkeiden pääkäyttökohde koirilla ja kissoilla pysyy edelleen immuunivälitteisten sairauksien hoidossa, joista yleisimpiä ovat immuunivälitteiset iho-, silmä- ja suolistosairaudet, IMHA, IMT ja polyartriitti (Papich 2009, Viviano 2013).

Immuunivälitteisten sairauksien hoidossa immunosuppression tarkoituksena on estää immuunijärjestelmän väärin kohdistuvia reaktioita vaarattomia antigeneja kohtaan sekä estää haitallisia inflammaatioreaktioita (Viviano 2013). Lääkkeiden vaikutus pyritään kohdistamaan hankittuun immuniteettiin, mutta niillä on usein vaikutuksia myös muun immuunijärjestelmän toimintaan ja vaikutukset kohdistuvat lisäksi nopeasti jakaantuviin soluihin (Snyder 2007, Koulu 2012, Tizard 2013). Immuunijärjestelmän normaali toiminta on elintärkeää eläimelle ja sen tärkeimpinä tehtävinä on suojata kehoa taudinaiheuttajilta sekä tuhota virheellisesti toimivia soluja (Sjaastad ym. 2003). On siis ymmärrettävää, että immunosuppressiiviset lääkkeet altistavat potilaan infektioille ja syöpäsairauksille. Lääkkeiden käyttöön liittyy myös merkittävänä haittavaikutuksena myelosuppressio, joka voi olla potilaalle hengenvaarallinen tila (Scott-Moncrieff 2009). Haittavaikutuksia pyritään ehkäisemään käyttämällä mahdollisimman selektiivisiä lääkkeitä ja yhdistelemällä eri lääkeaineita, jotta yksittäisen lääkkeen annosta voidaan pienentää (Gregory 2014). Kuitenkin useiden eri immunosuppressiivisten lääkeaineiden yhdistäminen voi johtaa lisääntyneeseen haittavaikutusten riskiin (Scott-Moncrieff 2009) ja omistajan komplianssi voi alentua, jos lääkkeiden ja lääkityskertojen määrä lisääntyy.

Lääkehoitoa suunniteltaessa eläinlääkäriin tulee tunnistaa immunosuppressiivisiin lääkkeisiin liittyvät haittavaikutukset ja ottaa nämä huomioon potilaan seurannassa. Immunosuppressiivisten lääkeaineiden tuntemus auttaa eläinlääkärinä valitsemaan sopivimman lääkkeen potilaan hoidossa, etenkin jos aiemmin käytetty lääke ei ole tuonut toivottua hoitotulosta. Säännöllisen seurannan merkitys korostuu lääkehoidoissa, joiden



aikana potilaalla on suurentunut riski myelosuppressiolle, ja säännöllistä verenkuvan seuranta suositellaan (Scott-Moncrieff 2009). Eläinlääkäriin on pystyttävä kertomaan eläimen omistajalle lääkitykseen liittyvät riskit, jotta myös omistaja sitoutuu hoidon seurantaan.

Immuunivälitteisen sairauden hoitoa suunniteltaessa tulee ottaa huomioon myös sairauden mekanismit ja sairauteen mahdollisesti liittyvät altistavat sairaudet. Usein immuunivälitteisten sairauksien hoidossa immunosuppressiivisiin lääkkeisiin yhdistetään muita oireiden hallintaan tai sekundaaristen tautien hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä. Immunosuppressiivista lääkettä valittaessa onkin otettava huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja on kyettävä arvioimaan voiko erilaisten lääkeaineiden yhdistäminen lisätä haittavaikutusten riskiä. Ennen lääkityksen aloittamista tulisi poissulkea mahdolliset krooniset sairaudet, kuten infektiot, jotka voivat akutisoitua immunosuppression seurauksena (Last ym. 2004, Barrs ym. 2006). Myös potilaan sairaushistoria voi vaikuttaa lääkkeen valintaan, sillä tietyt immunosuppressiiviset lääkitykset voivat olla kontraindikoituja, jos potilaalla on esimerkiksi sokeritauti, maksan sairaus tai pankreatiittihistoria (Houston & Taylor 1991, Kovalik ym. 2011, Wallisch & Trepanier 2015).

Lääkityksen valintaan voi vaikuttaa myös kustannukset, joista tulisi keskustella omistajan kanssa ennen lääkityksen aloittamista. Omistajalla on tärkeä rooli eläimen lääkityksen onnistumisessa ja pitkäaikaislääkityksessä kustannukset voivat nousta hyvinkin korkeiksi, jolloin omistaja voi jättää hoidon kesken. Siklosporiinilla on selkeästi etuna muihin immunosuppressiivisiin lääkkeisiin verrattuna useita käyttöindikaatioita ja lievät haittavaikutukset, mutta lääkeaine on kallis. Lääkityksen kustannuksia voi pienentää yhdistämällä lääkitykseen muita lääkeaineita, jotka estävät siklosporiinin metaboliaa ja siten vähentävät terapeuttiseen annokseen vaadittavaa lääkkeen annosta (Dahlinger ym. 1998, McAnulty ja Lensmeyer 1999, Mouatt 2002, Patricelli ym. 2002). Lisäksi systeeminen lääkitys voidaan yhdistää joissakin tapauksissa topikaaliseen lääkitykseen, mikä vähentää sekä systeemisen lääkityksen kustannuksia että haittavaikutuksia.

Eläinlääketieteessä kuitenkin merkittävin ongelma immunosuppressiivisten lääkkeiden käytössä on tutkimusten puute. Koirilla ja kissoilla immunosuppressiivisten lääkkeiden käytöstä on hyvin vähän tieteellistä näyttöä ja lääkityssuositukset perustuvat pääasiassa kliiniseen kokemukseen sekä sovellettuun tietoon ihmisten immuunivälitteisten sairauksien hoidosta. Lääkeaineiden farmakologisia tutkimuksia eläimillä ei ole juurikaan tehty

käytettävissä olevista lääkkeistä ja lisätutkimuksia vaadittaisiin tehokkaan annoksen määrittämiseksi ja lääkeaineiden metabolian selvittämiseksi.

## KIRJALLISUUSLUETTELO

1. Abelson AL, Shelton GD, Whelan MF, Cornejo L, Shaw S, O'Toole T. Use of mycophenolate mofetil as a rescue agent in the treatment of severe generalized myasthenia gravis in three dogs. *J Vet Emerg Crit Car* 2009, 19: 369-374.
2. Ackermann MR. Acute inflammation. Teoksessa: McGavin MD & Zachary JF (toim.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4p. Mosby Elsevier, Missouri, 2007: 193-251.
3. Adamo PF, H. Rylander H, Adams WM. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J Small Anim Pract* 2007, 48: 486-496.
4. Affolter VK & Moore PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol* 2000, 22: 40-48.
5. Alejandro R, Feldman EC, Bloom AD, Kenyon NS. Effects of cyclosporin on insulin and C-peptide secretion in healthy beagles. *Diabetes* 1989, 38: 698-703.
6. Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, Gröne A, Steffan J, Strehlau G, Gaschen F. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006, 20: 239-244.
7. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000, 47: 63-83.
8. Bacek, L. M. & Macintire, D. K. Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. *J Vet Emerg Crit Car* 2011, 21: 45-49.
9. Baliciki I & Trbolova A. Clinical evaluation of tacrolimus eye drops for chronic superficial keratitis treatment in dogs. *B Vet I Pulawy* 2010, 54: 251-258.
10. Balog K, Huang A, Sum S, Moore G, Thompson C, Scott-Moncrief J. A Prospective randomized clinical trial of vincristine versus human intravenous immunoglobulin for acute adjunctive management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med* 2013, 27: 536-541.
11. Barachetti L, Rampazzo A, Mortellaro CM, Scevola S, Gilger BC. Use of episcleral cyclosporine implants in dogs with keratoconjunctivitis sicca: pilot study. *Vet Ophthalmol* 2015, 18: 234-241.
12. Barrs VR, Martin P, Beatty JA. Case report: Antemortem diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Aust Vet J* 2006, 84: 30-35.

13. Benitah N, de Lorimier LP, Gaspar M, Kitchell BE. Chlorambucil-induced myoclonus in a cat with lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003, 39: 283-287.
14. Bensingor E & Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 2005, 16: 52-60.
15. Berdoulay A., English R. V., Nadelstein B. Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol*, 2005, 8: 225-232.
16. Best M. P. & Fry D. R. Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in dogs receiving cyclophosphamide orally for three days without concurrent furosemide as part of a chemotherapeutic treatment for lymphoma: 57 cases (2007-2012). *J Am Vet Med Assoc* 2013, 243: 1025-1029.
17. Bexfield NH, Watson PJ, Herrtage ME. Management of myasthenia gravis using cyclosporine in 2 dogs. *J Vet Intern Med* 2006, 20: 1487-1490.
18. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. Treatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 Dogs. *J Vet Intern Med* 2007, 21: 694-699.
19. Bianco D & Hardy RM. Treatment of Evans' syndrome with human intravenous immunoglobulin and leflunomide in a diabetic dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009, 45: 147-150.
20. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. A prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study of human intravenous immunoglobulin for the acute management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med* 2009, 23: 1071-78.
21. Blackwood L., German AJ, Stell AJ, O'Neill T. Multicentric lymphoma in a dog after cyclosporine therapy. *J Small Anim Pract* 2004, 45: 259-262.
22. Bloom JC, Blackmerp SA, Bugelski PJ, Sowinski JM, Saunders LZ. Gold-induced immune thrombocytopenia in the dog. *Vet Pathol* 1985, 22: 492-499.
23. Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, Krayner JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. *Int J Toxicol* 2010, 29: 435-466.
24. Burgess K, Moore A, Rand W, Cotter SM. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. *J Vet Intern Med* 2000, 14: 456-462.
25. Byrne KP & Giger U. Use of human immunoglobulin for treatment of severe erythema multiforme in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 220: 197-201.
26. Callan MB, Preziosi D, Mauldin E. Multiple papillomavirus associated epidermal hamartomas and squamous cell carcinoma in situ in a dog following chronic treatment with prednisolone and ciclosporine. *Vet Dermatol* 2005, 16: 338-345.

27. Charney SC, Bergman PJ, Hohenhaus AE, McKnight JA. Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc* 2003, 222: 1388-1393.
28. Chung T, Ryu M, Kim D, Yoon H, Hwanga C. Case report topical tacrolimus (FK506) for the treatment of feline idiopathic facial dermatitis. *Aust Vet J* 2009, 87: 417-420.
29. Colopy SA, Baker TA, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006–2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010, 236: 312-318.
30. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013a, 24: 479-e114.
31. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SL, King VL, Tena JS, Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013b, 24: 587-597, e141-e142.
32. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015, 26: 171-e35.
33. Dahlinger J, Gregory C, Bea J. Effect of ketoconazole on cyclosporine dose in healthy dogs. *Vet Surg*, 1998, 27: 64-68.
34. Dandrieux JRS, Noble PM, Scase TJ, Cripps PJ, German AJ. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013, 242: 1705-1714.
35. Delgado L, Gartner F, Pereira PD. Activation of mammalian target of rapamycin in canine mammary carcinomas: An immunohistochemical study. 2015, *J Comp Pathol* 2015, 152: 138-144.
36. Dewey CW, Coates JR, Ducoté JM, Meeks JC, Fradkin JM. Azathioprine therapy for acquired myasthenia gravis in five dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999, 35: 396-402.
37. Dewey CW, Boothe DM, Rinn KL, et al. Treatment of a myasthenic dog with mycophenolate mofetil. *J Vet Emerg Crit Car* 2000, 10: 177-187.
38. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Fletcher DJ, Harb-Hauser MF, Levine JM, Badgley BL, Olby NJ, Shelton GD. Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999-2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010, 236: 664-668.
39. Doust R, Griffiths LG, Sullivan M. Evaluation of once daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs. *Vet Rec* 2003, 152: 225-229.

40. EMA, Veterinary Medicines. CVMP assessment report for APOQUEL 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/veterinary/002688/WC500152301.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/002688/WC500152301.pdf). Haettu 21.1.2016.
41. Favrot C, Olivry T, Werner A. H, Nespecca G, Utiger A, Grest P, Ackermann M. Evaluation of papillomaviruses associated with cyclosporine-induced hyperplastic verrucous lesions in dogs. *Am J Vet Res* 2005, 66: 1764-1769.
42. Favrot C, Reichmuth P, Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with azathioprine: a pilot study. *Vet Rec* 2007, 160: 520-521.
43. Fishel R, Barbul A, Wasserkrug HL. Cyclosporine A impairs wound healing in rats. *J surg Res* 1983, 34: 572-575.
44. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, Modlin CS, Krishnamurthi V, Novick A. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine A, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplants recipients. *Transplantation* 2003, 12: 1729-1734.
45. Fontaine J, Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. *Vet Rec* 2001, 148: 662-663.
46. Foster AP, Shaw SE, Duley JA, Shobowale-Bakre EM, Harbour DA. Demonstration of thiopurine methyltransferase activity in the erythrocytes of cats. *J Vet Intern Med.* 2000, 14: 552-554.
47. Fukushima K, Eguchi N, Ohno K, Kanemoto H, Takahashi M, Igarashi H, Ohmi A, Nakashkima K, Tsujimoto H. Efficacy of leflunomide for treatment of refractory inflammatory colorectal polyps in 15 Miniature Dachshunds. *J Vet Med Sci* 2016, 78: 265-269.
48. Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014, 25: 512-e86.
49. Giuliano A. Suspected chlorambucil-related neurotoxicity with seizures in a dog. *J Small Anim Pract* 2013, 54: 437.
50. Gnirs K. Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *J Small Anim Pract* 2006, 47: 201-206.
51. Gonzales A. J., Bowman J. W., Fici G. J., Zhang M., Mann D. W., Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther*, 2014, 37: 317-324.
52. Gregory CR, Stewart A, Sturges B, DeManville T, Cannon A, Ortega T, Harb M, Morris RE. Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory

- diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapy. *Transplant P* 1998, 30: 4143-4148.
53. Gregory CR. Immunosuppressive agents. Teoksessa: Bonagura JD & Twedt DC (toim.) *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 15 p. Elsevier, Missouri, 2014: 268-274.
  54. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS, Rusty Muse, Mona J. Boord, Griffin CE. Topical 0.1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004, 40: 29-41.
  55. Griffiths LG, Sullivan M, Borland WW. Cyclosporin as the sole treatment for anal furunculosis: preliminary results. *J Small Anim Pract* 1999, 40: 569-572.
  56. Grundy SA & Barton C. Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989–1999). *J Am Vet Med Assoc* 2001, 218: 543-546.
  57. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10: 1366-1380.
  58. Harkin KR, Phillips D, Wilkerson M. Evaluation of azathioprine on lesion severity and lymphocyte blastogenesis in dogs with perianal fistulas. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007, 43: 21-26.
  59. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Immunosuppressive drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2013, 3: 1-15.
  60. House AK, Guitian J, Gregory SP, Hardie RJ. Evaluation of the effect of two dose rates of cyclosporine on the severity of perianal fistulae lesions and associated clinical signs in dogs. *Vet Surg* 2006, 35: 543-549.
  61. Houston DM & Taylor JA. Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Can Vet J* 1991, 32: 496-497.
  62. Irwin KE, Beale M, Fadok VA. Use of modified ciclosporin in the management of feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis. *Vet Dermatol* 2012, 23: 403-e76.
  63. Izci C, Celik I, Alkan F, Ogurtan Z, Ceylan C, Sur E, Ozkan Y. Histologic characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2% cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Am J Vet Res* 2002, 63: 688-694.
  64. Jung D, Kang B, Park C, Yoo J, Gu S, Jeon H, Kim J, Heo R, Sung H, Eom K, Lee J, Woo E, Park H. A Comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with sole prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 2007, 69: 1303-1306.
  65. Kellerman DL & Bruyette DS. Intravenous human immunoglobulin for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in 13 dogs. *J Vet Intern Med*, 1997, 11: 327-332.

66. Kidd LB, Salavaggione OE, Szumlanski CL, Miller JL, Weinshilboum RM, Trepanier L. Thiopurine methyltransferase activity in red blood cells of dogs. *J Vet Intern Med.* 2004, 18: 214-218.
67. King S, Favrot C, Messinger L, Nuttall T, Steffan J, Forster S, Seewald W. A randomized double-blinded placebo-controlled study to evaluate an effective ciclosporin dose for the treatment of feline hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2012, 23: 440-e84.
68. Kneteman NM, Lakey JRT, Wagner T, Finegood D. The Metabolic impact of rapamycin (sirolimus) in chronic canine islet graft recipients. *Transplantation* 1996, 61: 1206-1210.
69. Koulu M. Immunosuppressiiviset lääkkeet ja nivelreuman hoidossa käytettävät lääkkeet. Teoksessa: Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J (toim.) *Farmakologia ja Toksikologia*, 8p, *Medicina*, Kuopio, 2012: 841-858.
70. Kovalik M, Thoday KL, Handel IG, Bronsvooort BM, Evans H, van den Broek AHM, Mellanby RJ. Ciclosporin A therapy is associated with disturbances in glucose metabolism in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2011, 22: 173-180.
71. Kovalik M, Mellanby RJ, Evans H, Berry J, van den Broek AHM, Thoday KL. Ciclosporin therapy is associated with minimal changes in calcium metabolism in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012, 23: 481-e91.
72. Krensky AM, Strom TB, Bluestone JA. Immunomodulators: immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants. Teoksessa: Hardman JG & Limbird LE (toim.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 10 p. McGraw-Hill, USA 2001: 1463-1484.
73. Kyles AE, Gregory CR, Craigmill AL, Griffey SM, Jackson J, Stanley SD. Pharmacokinetics of tacrolimus after multidose oral administration and efficacy in the prevention of allograft rejection in cats with renal transplants. *Am J Vet Res* 2003, 64: 926-934.
74. Last RD, Suzuki Y, Manning T, Lindsay D, Galipeau L, Whitbread T. Case report: A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Vet Dermatol* 2004, 15: 194-198.
75. Linek M, Boss C, Haemmerling R, Hewicker-Trautwein M, Mecklenburg L. Effects of cyclosporine A on clinical and histologic abnormalities in dogs with sebaceous adenitis. *J Am Vet Med Assoc* 2005, 226: 59-64.
76. Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015, 26: 23-e8.
77. Lääketietokeskus. *Pharmaca Fennica Veterinaria*. Painoyhtymä Oy, Porvoo 2015.
78. Macy DW, Withrow SJ, Hoopes J. (Abstract) Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide administration. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983, 19: 965-969.

79. Mahmoud SH, Grawish ME, Zaher AR, El-Embaby A, Karrouf GI, Sobh MA. Influence of selective immunosuppressive drugs on the healing of exposed dogs' dental pulp capped with mineral trioxide aggregate. *J Endod* 2010, 36: 95-99.
80. Marsella R & Nicklin CF. Investigation on the use of 0.3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Dermatol* 2002, 13: 203-210.
81. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0,1% tacrolimus ointment (Protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol* 2004, 15: 294-303.
82. Mason N, Duval D, Shofer FS, Giger U. Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immune-mediated hemolytic anemia in dogs: A Randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med* 2003, 17: 206-212.
83. McAnulty J & Lensmeyer G. The Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine A in cats. *Vet Surg*, 1999, 28: 448-455.
84. Mehl ML, Tell L, Kyles AE, Chen YJ, Graigmill A, Gregory CR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of A77 1726 and leflunomide in domestic cats. *J Vet Pharmacol Therap* 2011, 35: 139-146.
85. Misseghers BS, Binnington AG, Mathews KA. Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. *Can Vet J* 2000, 41: 623-627.
86. Morrison-Collister KE, Rassnick KM, Northrup NC, Kristal O, Chretien JD, Williams LE, Cotter SM, Moore AS. A combination chemotherapy protocol with MOPP and CCNU consolidation (Tufts VELCAP\_SC) for the treatment of canine lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2003, 1: 180-190.
87. Mouatt JG. Cyclosporin and ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in the dog. *Aust Vet J* 2002, 4: 207-211.
88. Nell B, Walde I, Billich A, Vit P, Meingassner JG. The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Vet Ophthalmol*, 2005, 8: 39-46.
89. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46: 228-41.
90. Nicholson M, Beal M, Shofer F, Brown DC. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds: A Retrospective study of 239 dogs and cats. *Vet Surg* 2002, 31: 577-581.
91. Noli C. & Scarpella F. Prospective open pilot study on the use of ciclosporin for feline allergic skin disease. *J Small Anim Pract* 2006, 47: 434-438.
92. Nuttal TJ. & Malham T. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *J Small Anim Pract* 2004, 45: 357-361.



93. Olivry T, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Davidson G, Sousa CA. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Vet Dermatol* 2002a, 13: 77-87.
94. Olivry T, Steffan J, Fisch RD, Prélaud P, Guaguère E, Fontaine J, Carlotti DN. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002b, 221: 370-377.
95. Olivry T, Rivierre C, Murphy KM. Efficacy of cyclosporin for treatment induction of canine pemphigus foliaceus. *Vet Rec* 2003, 152: 53-54.
96. Olynyk GP & Guthrie BJ. Canine pemphigus vulgaris treated with gold salt therapy. *Can Vet J* 1984, 25: 168-170.
97. Ortalda C, Noli C, Colombo S, Borio S. Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Vet Dermatol* 2015, 26: 235-e52.
98. Panteri A, Strehlau G, Helbig R, Prost R, Doucette K. Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Vet Dermatol* 2016, 27: 22-e7.
99. Papich MG. Immunosuppressive drugs and cyclosporine. Teoksessa: Riviere JE, Papich MG & Adams HR (toim.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9p. Wiley-Blackwell, Iowa 2009: 1233-1246.
100. Patricelli AJ, Hardie RJ, McAnulty JF. Cyclosporine and ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 220: 1009-1016.
101. Peterson JL, Couto CG, Hammer AS, Ayl RD. Acute sterile hemorrhagic cystitis after a single intravenous administration of cyclophosphamide in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992, 201: 1572-1574.
102. Peterson AL, Torres SM, Rendahl A, Koch SN. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Vet Dermatol* 2012, 23: 240-243.
103. Piek C.J., Junius G., Dekker A., Schrauwen E., Slappendel R.J., Teske E. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: Treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *J Vet Intern Med* 2008, 22: 366-373.
104. Pressler BM. Transplantation in small animals. *Vet Clin Small Anim* 2010, 40: 495-505.
105. Preziosi DE, Goldsmith MH, Greek JS, Jeffers JG, Shanley KS, Drobotz K, Mauldin EA. Feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis of 57 cases. *Vet Dermatol* 2003, 14: 313-321.
106. Radowicz SN & Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2005, 16: 81-86.

107. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. Teoksessa: Rang and Dale's Pharmacology, 6p. Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 226-247.
108. Reinert NC & Feldman DG. Acquired Fanconi syndrome in four cats treated with chlorambucil. *J Fel Med Surg* 2015, 7: 1-7.
109. Rinkardt NE & Kruth SA. Azathioprine-induced bone marrow toxicity in four dogs. *Can Vet J* 1996, 37: 612-613.
110. Roberts ES, Vanlare KA, Strehlau G, Peyrou M, Roycroft LM, King S. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of 6-month daily dosing of an oral formulation of cyclosporine (ATOPICA for cats) in cats. *J Vet. Pharmacol Therap* 2013, 37: 161-168.
111. Rodriguez DB, Mackin A, Easley R, Boyle CR, Hou Q, Langston C, Walsh AM, Province MA, McLeod HL. Relationship between red blood cell thiopurine methyltransferase activity and myelotoxicity in dogs receiving azathioprine. *J Vet Intern Med* 2004, 18: 339-345.
112. Rozanski EA, Callan MB, Hughes D, Sanders N, Giger U. Comparison of platelet count recovery with use of vincristine and prednisone or prednisone alone for treatment for severe immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 220: 477-481.
113. Rozman B. Clinical Pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet* 2002, 41: 421-431.
114. Salloum E, Khan KK, Cooper DL. Chlorambucil-induced seizures. *Cancer* 1997, 7: 1009-1013.
115. Salavaggione OE, Kidd L, Prondzinski JL, Szumlanski CL, Pankratz VS, Wang L, Trepanier L, Weinshilboum RM. Canine red blood cell thiopurine S-methyltransferase: companion animal pharmacogenetics. *Pharmacogenetics* 2002, 12: 713-724.
116. Salavaggione OE, Yang C, Kidd LB, Thomae BA, Pankratz VS, Trepanier LA, Weinshilboum RM. Cat red blood cell thiopurine S-methyltransferase: companion animal pharmacogenetics. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 308: 617-626.
117. Scott-Moncrieff JC. Immune-mediated disorders. Teoksessa: Nelson RW & Couto CG (toim.) *Small Animal Internal Medicine*. 4p. Mosby Elsevier, Missouri, 2009: 1389-1429.
118. Schmiedt CW, Holzman G, Schwarz T, McAnulty JF. Survival, complications, and analysis of risk factors after renal transplantation in cats. *Vet Surg* 2008, 37: 683-695.
119. Schmiedt CW, Grimes JA, Holzman G, McAnulty JF. Incidence and risk factors for development of malignant neoplasia after feline renal transplantation and cyclosporine-based immunosuppression. *Vet Comp Oncol* 2009, 7: 45-53.
120. Siddiqui A, Melamed MR, Abbi R, Ahmed T. Mucinous (colloid) carcinoma of urinary bladder following long-term cyclophosphamide therapy for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996, 20: 500-504.

121. Singer LM, Cohn LA, Reiner CR, Papich MG. Leflunomide pharmacokinetics after single oral administration to dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2011, 34: 609-611.
122. Sjaastad O, Hove K, Sand O. Immunology. Teoksessa: *Physiology of Domestic Animals*. 1p. Scandinavian Veterinary Press, 2003: 305-322.
123. Snyder PW. Diseases of immunity. Teoksessa: McGavin MD & Zachary JF (toim.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4p. Mosby Elsevier, Missouri, 2007: 193-251.
124. Spiess AK, Sapienza JS, Mayordomo A. Treatment of proliferative feline eosinophilic keratitis with topical 1.5% cyclosporine: 35 cases. *Vet Ophthalmol* 2009, 12: 132-137.
125. Stanley BJ & Hauptman JG. Long-term prospective evaluation of topically applied 0.1% tacrolimus ointment for treatment of perianal sinuses in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009, 235: 397-404.
126. Steffan J, Alexander D, Brovedani F, et al. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 2003, 14: 11-22.
127. Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporine for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2006, 17: 3-16.
128. Suliman A. Immunosuppressive therapy for canine immune-mediated hemolytic anemia. *Comp Cont Educ Pract* 2009, 31: 33-42.
129. Tizard IR. *Veterinary Immunology*. 9p. Elsevier, Missouri, 2013.
130. Trotman TK, Phillips H, Fordyce H, King LG, Morris DO, Giger U. Treatment of severe adverse cutaneous drug reactions with human intravenous immunoglobulin in two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006, 42: 312-320.
131. Tsuchiya R, Akutsu Y, Ikegami Y, Scott MA, Neo S, Ishikawa T, Hisasue M, Yamada T. Prothrombotic and inflammatory effects of intravenous administration of human immunoglobulin G in dogs. *J Vet Intern Med* 2009, 23: 1164-1169.
132. Tsukamoto A, Ohno K, Tsukagoshi T, Maeda S, Nakashima K, Fukushima K, Fujino Y, Takeuchi A, Tsujimoto H. Ultrasonographic evaluation of vincristine-induced gastric hypomotility and the prokinetic effect of mosapride in dogs. *J Vet Intern Med* 2011, 25: 1461-1464.
133. Vercelli A, Raviri G, Cornegliani L. The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: a retrospective analysis of 23 cases. *Vet Dermatol* 2006, 17: 201-206.
134. Viviano KR & Webb JL. Clinical use of cyclosporine as an adjunctive therapy in the management of feline idiopathic pure red cell aplasia. *J Feline Med Surg* 2011, 13: 885-95.
135. Viviano KR. Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. *Vet Clin Small Animal* 2013, 43: 1149-1170.
136. Wallisch K & Trepanier LA. Incidence, Timing, and risk factors of azathioprine hepatotoxicosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2015, 29: 513-518.

137. Wang A, Smith JR, Creevy KE. Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). *J Small Anim Pract* 2013, 54: 399-404.
138. Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, Rozanski EA, deLaforcade AM, Crawford SL, Cotter SM. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Car* 2009, 19: 158-164.
139. Whitley NT & Day MJ. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract* 2011, 52: 70-85.
140. Williams CR, Sykes JE, Mehl M, MacLeod JS, Lindsay LL, Poland AM, Chen Y, Kyles AE, Waldman WJ, Gregory CR. In vitro effects of the active metabolite of leflunomide, A77 1726, on feline herpesvirus-1. *J Am Vet Med Assoc* 2007, 231: 1010-1015.
141. Wisselink MA & Willemse T. The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: A double blind, randomised prednisolone-controlled study. *Vet J* 2009, 180: 55-59.
142. Wondratschek C, Weingart C, Barbara Kohn B. Primary immune-mediated thrombocytopenia in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010, 46: 12-19.
143. Wong MA, Hopkins AL, Meeks JC, Clarke JD. Evaluation of treatment with combination of azathioprine and prednisone in dogs with meningoencephalomyelitis of undetermined etiology: 40 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2010, 237: 929-935.
144. Wooldridge JD, Gregory CR, Mathews KG, Aronson LR, Kyles AE. The prevalence of malignant neoplasia in feline renal-transplant recipients. *Vet Surg* 2002, 31: 94-97.
145. Wormser C, Mariano A, Holmes ES, Aronson LR, Volk SW. Post-transplant malignant neoplasia associated with cyclosporine-based immunotherapy: prevalence, risk factors and survival in feline renal transplant recipients. *Vet Comp Oncol* 2014, 10: 1-9.

## LIITE: IMMUNOSUPPRESSIIVISTEN LÄÄKKEIDEN ANNOSTUKSET

Taulukkoon on kirjattu immunosuppressiivisten lääkkeiden aloitusannokset koiralle ja kissalle. Taulukossa olevat numerot viittaavat kirjallisuusluetteloon.

Lääkeaine	Annostus koira	Annostus kissa
Atsatiopriini	2 mg/kg q24h <sup>36</sup>	Ei suositella <sup>105</sup>
Danatsoli	5-10 mg/kg q12h PO <sup>53, 117</sup>	5-10 mg/kg q12h PO <sup>53, 117</sup>
IVIG (kertainfuusio 5-6 %:sena liuoksena)	0,5-1,5 g/kg IV 6-12h aikana <sup>18, 20</sup>	1 g/kg infuusiona 4 h aikana <sup>25</sup>
Klorambusiili	0,1-0,2 mg/kg q 24h <sup>117</sup>	0,1-0,2 mg/kg q24h <sup>117</sup>
Kultayhdisteet	1-2 mg/kg IM q1vko <sup>99</sup>	1-2 mg/kg q1vko <sup>99</sup>
Leflunomidi	3-4 mg/kg po q24h <sup>29, 52</sup>	Ei riittävää tutkimusta turvallisesta annoksesta <sup>84</sup>
Mykofenolaattimofetiili	10-20 mg/kg q12h PO <sup>1, 37, 38, 137</sup> , 15-20 mg/kg IV 2-4h aikana <sup>1</sup>	10 mg/kg q12h PO <sup>8</sup>
Oklasitinibi	0,4 - 0,6 mg/kg q12h <sup>77</sup>	Lisätutkimukset tarpeen <sup>97</sup>
Pimekrolimuusi voide 1%	q8h <sup>88</sup>	Ei tutkittu
Siklosporiini syst.	5 mg/kg q24h PO <sup>77</sup>	7 mg/kg PO q24h <sup>77</sup>
Siklosporiini 2 % voide	q12-24h <sup>77</sup>	q8-12h <sup>124</sup>
Sirolimuusi	Lisätutkimukset tarpeen	Lisätutkimukset tarpeen
Syklofosfamidi	50 mg/m <sup>2</sup> q24 PO <sup>24, 82</sup>	2,5 mg/kg PO q24h neljänä päivänä viikossa <sup>117</sup>
Takrolimuusi syst.	Ei suositella <sup>73</sup>	Ei suositella <sup>73</sup>
Takrolimuusi 0,1 % voide	q8-24h <sup>14, 54, 81, 85, 125</sup>	q12h <sup>28</sup>
Vinkrisitiini (kerta-annos)	0,02 mg/kg IV <sup>112</sup>	0,02 mg/kg IV <sup>142</sup>
<i>q=tietyn ajan välein, iv=suonensisäisesti, po= suun kautta, im=libakseen</i>		