

**BEHANDLING AV MODERAT TIL
ALVORLIG PSORIASIS;
GAMMEL VERSUS NY BEHANDLING.**



LITTERATURSTUDIE
AV
STUD.MED. **SHAHID JAVAID**
KULL H02

VEILEDER
PROFESSOR OLE FYRAND

INNHALDSFORTEGNELSE

ABSTRACT s. 4

1. INNLEDNING s. 5

- 1.1 PROBLEMSTILLING s. 5
- 1.2 VALG AV OPPGAVE s. 5
- 1.3 FORMÅL MED OPPGAVEN s. 5
- 1.4 METODE s. 6

2. PSORIASIS s. 6

- 2.1 INTRODUKSJON s. 6
- 2.2 PATOFYSIOLOGI s. 6
- 2.3 EPIDEMIOLOGI s. 7
- 2.4 KLINIKK s. 8
 - 2.4.1 *Psoriais vulgaris*. 8
 - 2.4.2 *Pustolosis palmoplantaris (PPP)* s. 9
 - 2.4.3 *Psoriasis artritt* s. 9
 - 2.4.4 *Neglepsoriasis* s. 9
- 2.5 PROGNOSE s. 9

3. BEHANDLING s. 9

- 3.1 TRADISJONELL BEHANDLING
- 3.2 LOKAL BEHANDLING s. 10
 - 3.2.1 *Glukokortikosteroider* s. 10
 - 3.2.2 *Salisyrsyre* 10
 - 3.2.3 *D-vitamin analoger* s. 11
 - 3.2.4 *Dithranol* s. 11
 - 3.2.5 *Tjære* s. 11
 - 3.2.6 *Lysbehandling/Ultraviolet stråling* s. 12
 - 3.2.7 *Buckystråling* s. 12
- 3.3 SYSTEMISK BEHANDLING. 12
 - 3.3.1 *Metotrexat* s. 13
 - 3.3.2 *Retenoider*. 13
 - 3.3.3 *Ciklosporin* s. 13
 - 3.3.4 *Systemiske steroider* s. 14

4. HVA ER BIOLOGICS? s. 14

4.1 INTRODUKSJON s. 14

4.2 TNF-ALFA ANTISTOFFER s. 15

4.2.1 *Infliximab (Remicade)* s. 15

4.2.2 *Etanercept (Enbrel)*. 16

4.2.3 *Adamimumab (Humira)* s. 16

4.3 T-CELLEMODULERENDE MEDIKAMENTER s. 16

4.3.1 *Efalizumab* s. 16

4.3.2 *Alefacept* s. 17

4.3.3 *Tabell* s. 17

4.4 BIVIRKNINGER s.17

4.5 SAMMENHENG MELLOM ANTISTOFF DANNELSE OG BEHANDLING s. 18

4.6 KOMBINASJONSBEHANDLING s. 18

5. RESULTATER s. 19

5.1 INNLEDNING s. 19

6. KONKLUSJON s. 19

7. REFERANSELISTE s. 21

ABSTRACT

BACKGROUND: Psoriasis is a common, chronic, inflammatory disease. Psoriasis requires long time therapy to maintain disease control and psoriasis patients deserve long-term controlled treatment of their disease with optimal safety. Traditional treatment like phototherapy or systemic therapy with cyclosporin, methotrexate and retinoids are not always effective or cause long-term side effects. New biological, which targets pathologic T cell activity, agents like tumor necrosis factor alpha inhibitors and T cell modulators are developed.

OBJECTIVE: Review literature in order to investigate treatment of moderate to severe psoriasis, new versus traditional medicaments.

METHODS: This assignment is based on a review of relevant studies in the Pubmed database.

RESULTS: There is to date no large controlled studies investigating the long term side effects of “biologics” and conclusions regarding long-term safety cannot be drawn.

CONCLUSIONS: There is good evidence that biological agents are efficacious in the treatment of moderate to severe psoriasis. Comparing the side effects for traditional and new agents, shows that new medicaments “biologics” are safer for long term treatment than traditional medicaments.

1. INNLEDNING

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne oppgaven omhandler behandling av moderat til alvorlig psoriasis, gamle versus nyere medikamenter.

1.2 VALG AV OPPGAVE

Grunnen til at jeg valgte denne oppgaven er at jeg er interessert i sykdommen psoriasis og behandling av denne. Det er viktig å vite mer om sykdommens etiologi for å lære mer om hva som kan være årsaken til sykdommen. Takket være disse kunnskapene har behandlingsmulighetene endret seg drastisk. Innen det som blir kalt "biologics" og innen det som har revolusjonert behandlingen, og hjulpet pasientene med å leve på en anstendig måte, selv på dette tidlige stadium. En annen årsak til interessen for dette temaet er at jeg har følt denne sykdommen på kroppen selv, noe som gjør det lettere for meg å se dette fra begge sider. Både fra behandlerens og pasientens side. Det er mange "biologics" på markedet allerede og det kommer stadig flere.

1.3 Formålet med oppgaven

Målet med denne obligatoriske oppgaven i medisinstudiet er først og fremst å gjøre studentene bedre kjent med vitenskapelige arbeidsmetoder, gi dem erfaring i å innhente den beste informasjonen som er tilgjengelig og å trene dem opp i å fremstille slik kunnskap. Det andre målet er det rent faglige ved å la studentene fordype seg i et medisinsk tema. Gjennom arbeidet med denne oppgaven har jeg fått en ny forståelse for forskningsarbeid. Jeg har oppdaget nye kilder til medisinsk kunnskap og blitt flinkere til å innhente slik kunnskap. Ved å skrive om sykdommen psoriasis og dens behandling har jeg lært mer enn det jeg hadde håpet på før jeg begynte med denne oppgaven. Denne sykdommen berører store deler av immunologi og til tider har det vært vanskelig å begrense studiet av foreliggende litteratur. Psoriasis representerer en spennende og lærerik sykdom. Denne oppgaven inneholder en generell del som tar for seg psoriasis, behandling med gamle og nye medikamenter, og sammenligning av disse som er selve problemstillingen. Slik kan alle som leser oppgaven få den bakgrunnskunnskapen som er nødvendig for å sette seg inn i problemstillingen. På denne måten kan oppgaven også leses av personer som bare er

interessert i å lære om psoriasis, behandling av psoriasis på den "gamle" måten og om biologiske medikamenter, uten å gå inn i selve problemstillingen. Formålet med oppgaven er å undersøke foreliggende litteratur over hva som er den beste behandlingen av moderat til alvorlig psoriasis med dens bedring og forekomst av bivirkninger.

1.4 METODE

Denne oppgaven er utelukkende basert på en litteraturgjennomgang. Alle artiklene som er gjennomgått er hovedsakelig hentet fra Pubmed. I tillegg er brukt de samme søkeord i Google som jeg har brukt i Pubmed, samme med stoff fra kunnskapscenterets nettsider.

2. PSORIASIS

2.1 INTRODUKSJON

Psoriasis er en ikke-infeksiøs, inflammatorisk autoimmun hudsykdom. Tilstanden er kronisk, den kommer ofte periodevis, og trenger terapi for å holdes i sjakk. Sykdommen kjennetegnes ved økt celledeling av keratinocytter med skjelldannelse og betennelsesreaksjon. Ofte er det svært varierende utbredelse, intensitet og forløp. Klinisk forekommer en rekke typer psoriasis. Den vanligste typen kalles psoriasis vulgaris og forekommer hos mer enn 80 % av psoriasis pasientene. Disse pasientene har et felles karakteristisk utslett som presenterer seg i form av velavgrensede gråhvitaktig glinsende forandringer med fortykket skjellende hud som kalles plakk, utslett som varierer i form og størrelse. De vanligste predileksjonssteder er ekstensorene (albuer og knær), hodebunn og negler. På neglene viser det seg som regel karakteristiske fordypninger de såkalte "pitting", distal onkolyse og subungual hyperkeratose, samt "oljeflekker".

2.2 PATOFYSIOLOGI

Plakkdannelsen kommer av hyperprolifisering av keratinocytene som normalt bruker 28 dager på å bli avstøtt fra epidermis, men med psoriasis bruker kun ca. 5 dager, det vil si 5-10 ganger raskere enn normalt. Denne hyperproliferasjonen fører til inkomplett differentiering og skjelldannelse. Man tror at denne økte proliferasjonen skyldes økt betennelsesprosess i området. De sykelige områdene er rikelig infiltrert med betennesceller, infiltrat med blanding av neutrofile

granulocytter, monocytter og T-lymfocytter. I tillegg er det økt blodforskyning til området på grunn av frigjøring av cytokiner, slik at det ved avskrapning av området fremkalles karakteristiske punktblødninger (Auspitz tegn).

2.3 EPIDEMIOLOGI

Psoriasis forekommer i cirka 2-3 prosent av den nordiske befolkningen. Forekomsten på verdensbasis er mindre kartlagt, men ligger et sted mellom 0,5 til 4.6 %. Psoriasis debuterer ofte i tidlig voksen eller voksen alder, men det er vanligst å bli syk i 10- til 40 års alder. Psoriasis kan komme i alle aldre og er like vanlig hos kvinner som hos menn.

I noen publikasjoner deles psoriasis opp i I og II, med I som den arvelige formen og II som den ikke-arvelige formen.

Årsaken til psoriasis er delvis kjent. Den er multifaktoriell, med genetiske faktorer i kombinasjon med miljømessige forhold som utløser sykdommen. Arvemønstret er polygent, og sjansen for å få psoriasis er større jo flere som har psoriasis i nær familie/slekt. Store epidemiologiske studier antyder at det finnes en genetisk komponent for psoriasis. Et eget psoriasis gen er likevel ikke blitt oppdaget, men det er påvist flere kromosomlokalisasjoner assosiert med en predisposisjon for å utvikle sykdommen. Hvis en av foreldrene har psoriasis er sjansen 25% for at barnet skal få det, og hvis begge foreldrene er affisert er sjansen 65% for at barnet får psoriasis. Men sykdommen kan ligge latent og trenger ikke å bryte ut. Latent psoriasis kan utløses av sterk stress, noe som også kan forverre den allerede befinnende psoriasis tilstanden.

Også psoriasis kan være infeksjonsutløst, spesielt i kontakt med streptokokker, men også av alkoholisme, røyking og medikamenter, samt iatrogen som litium, betablokkere, klorokin og interferon. Traumer mot huden kan provosere psoriasis og forverre et allerede befinnende utslett, det kalles "Kobners fenomen". Psykiske belastninger kan spille en viktig rolle og kan både utløse og forverre en psoriasis.

Nyere forskning har vist at psoriasis er en immunologisk sykdom der T-celler spiller en viktig rolle! Det er forsterket aktivitet av T-cellene som medvirker til sykdommen. Dette aktiverer T-celler som ofte initierer et psoriasisutslett med utvikling av en kompleks inflammatorisk prosess som fører til inflammasjon i huden og økt produksjon av keratinocytter. T-cellen frigjør cytokiner og TNF-alfa som er sentral i prosessen.

Psoriasis deles ofte i milde, moderate og alvorlige typen i samsvar med affisert hudoverflate. 10-15 % av

psoriasispatientene kan også utvikle psoriasisleddgikt med varierende grad av affeksjon av forskjellige ledd. Det foreligger ingen kurerende behandling, og sykdommen må holdes i sjakk over lengre perioder med medikamenter. Noe som reduserer livskvaliteten.

2.4 KLINIKK

Det er flere typer psoriasis;

2.4.1 PSORIASIS vulgaris

Denne typen er som regel symmetrisk fordelt på predileksjonstedene: ekstensorene på over- og under-ekstemitetene. Som regel plakk, som kan variere i størrelse fra noen få til flere centimeter. Tilstanden er sjenerende både psykisk og sosialt, samt at pasientene ofte klør en del. Sosialt kan dette resultere i en isolerende sykdom. Undergrupper av psoriasis vulgaris er `Guttat psoriasis`, `psoriasis inversa`, `Nummulat psoriasis` og en `plakkpsoriasis`.

Guttat psoriasis er småflekke og mer spredt enn de andre typene og finnes ofte mer på magen og ryggregionen i tillegg til andre karakteristiske områder, som ekstensorer, hodebunn og negler.

Guttat psoriasis er dråpeformede papler på 2-5 mm utbredt på mesteparten av kroppen, spesielt på mageregionen. Denne typen kommer ofte hos unge mennesker i forbindelse med streptokokkinfeksjon og kan forsvinne spontant. Andre undergrupper er ofte større sammenhengende plakk som kan forekomme over store deler av kroppen, med flekker på mageregionen, hodebunnen samt på knær og albuer med skjelldannelse. Neglene er ofte affisert, med små punktformede fordypninger, samt distal onykolyse (løsning av negler) og rødgule flekker som kalles "oljeflekker".

`Psoriasis inversa` i hudfolder skyldes et fuktig og varmt miljø. Denne typen psoriasis har ingen skjelldannelse grunnet fuktighet og friksjon- ofte hos adipøse. Den er mørkrød til brunlig farget. Differensialdiagnoser er eksem eller soppinfeksjon.

2.4.2 Pustulosis palmoplantaris (PPP)

Pustulosis palmoplantaris (PPP) er små papiller med pusteldannelse palmoplantart. Denne typen psoriasis forekommer som oftest lokalt, men kan også være generalisert med rødlig inflammert hud og sterile pustler med neutrofile granuocytter. Det kalles ofte pustulosis palmoplantaris da det ofte forekommer på hender og/eller føtter.

2.4.3 Psoriasis artitt

10-15% av psoriatikere får erosiv artritt som angriper distale ledd på fingre og tær, columna- og iliosacralleddet. Dette utvikler seg særlig ved pustuløs og generalisert psoriasis. Tilstanden kan føre til betydelig destruksjon av ledd og knokler, ofte sammen med neglpsoriasis.

2.4.4 Neglpsoriasis

Psoriasis kan også utvikle seg med fordypninger i neglene. Hos enkelte kan neglene bli fortykket og løsne fra neglesengen. Hos noen av psoriatikere kan dette være det eneste tegnet på psoriasis, men neglpsoriasis forekommer ofte sammen med andre psoriasisutbrudd på huden.

2.5 PROGNOSE

Prognosen er som regel god ved guttat psoriasis. Ved eliminasjon av utløsende faktorer forsvinner ofte tilstanden. Andre typer av psoriasis responderer godt på behandling, og pasientene kan holde sykdommen i sjakk over lengere tid. Ved pustuløs psoriasis er det hyppige residiv ved forsøke på å trappe ned behandlingen. Innleggelse i sykehus kan i alvorlige tilfeller bli nødvendig. Remisjonstiden varierer avhengig av behandling og typen psoriasis. Røyking kan fremkalle psoriasis.

3. BEHANDLING

3.1 TRADISJONELL BEHANDLING

Det er viktig at pasientene god informasjon om sykdomsforløpet, behandlingsmuligheter og forhold, det forverrer/forbedrer sykdommen. Informasjon er således spesielt viktig, da psoriasis oftest har et kronisk forløp. Behandlingsmetoder som anvendes avhenger av utbredelse og alvorlighetsgrad av sykdommen samt om sykdommen er i startfasen eller ikke. Pasienten bør få opplæring i behandlingsprosessen, da mye av lokalbehandlingen kan utføres på egenhånd. Det er vikti å ha god kontakt med en fast lege som kan følge opp pasienten, da psoriasis er en kronisk sykdom. Unngå stress da dette kan utløse nye psoriasisutbrudd. Viktig er nok søvn, anvende avspenningsteknikker og regelmessig mosjon. Alkohol kan bidra til å utløse psoriasisutbrudd. Hold huden myk ved hjelp av fuktighetsbevarende krem. Psoriasis blir ofte bedre av sol og saltvannsbad, men noen få opplever at de blir verre. Hvis sol

og sjø hjelper er det lurt å prøve å tilrette legge dette. Ved omfattende psoriasis og store utbrudd, kan man søke statlig organisert behandlingsreise, til utlandet.

3.2 Lokal behandling av psoriasis

3.2.1 *Glukokortikosteroider:*

Glukokortikosteroider er adekvat behandling av mindre uttalte psoriasisutbrudd. Kortison virker antiinflammatorisk, immunsuppressivt og antiproliferativt. På molekylært nivå virker disse på gentranskripsjon ved å danne komplekser med reseptorer som binder seg til DNA for å modulere transkripsjon, inhibisjon av bevegelse og funksjonen av leukocytene, redusert dermalt ødem og vaskulær permeabilitet. Kortikosteroider reduserer antall sirkulerende lymfocytter og deres cytokinproduksjon. I epidemis og dermis hemmer kortikosteroider proliferasjon av kreatinocytter og fibroblaster.

Glukokortikoider kan deles i grupper fra I-IV. Gruppe III kortikoider har god effekt på psoriasis i moderat form. Det er flere bivirkninger av glukokortikoider: irritasjon, brenning, hudatrofi, perioral dermatitt, infeksjoner, hypopigmentering, økt hårvekst, "rebound"-effekt og systemiske effekter som Cushing syndrom, glaukom og suppresjon av kroppens egenproduksjon av kortison.

Glukokortikoider anvendes 1-2ganger daglig, enten som krem eller salve. Salve virker i lenger tid og er best, men er fetere. For kraftige utbrudd kan man bruke gruppe IV steroider. For å få lengre og bedre virkning kan steroider brukes under okklusjon. I ansikt og på genitalia skal det ikke anvendes steroidgrupper over II!

Det er viktig å fortsette behandlingen etter behov og trappe den ned ved bedring da virkningen gjerne avtar etter en tids bruk, og fordi huden utvikler toleranse for preparatene (takyfykalsi). Det er også viktig å `trappe ned` for hvis behandlingen plutselig stopper opp kommer det ofte oppblussing av sykdommen. Dette kan også skje ved nedtrapping, men i noe mindre grad enn ved plutselig kutt i behandlingen. Den såkalte `reboundeffekten`. Sykdommen kan komme sterkere tilbake og i sterkere grad enn før behandlingen ble initiert. Remisjonstiden er den tiden man er nesten eller helt uten tegn til sykdom noe som kan vare fra uker til måneder.

3.2.2 *Salisylsyre;*

Før lokalbehandling behandles sterkt skjellende utslett ofte med salisylsyre (spesielt i hodebunnen). Salisylsyren løser

opp kreatinlaget og øker kortikosteroidens virkning på utslettet og ikke bare på det øverste kreatiniserte hudlaget.

3.2.3 D-vitamin analoger

Calcipotriol- et vitamin D3 analog (1,25-dihydroxy vitamin D3) som brukes på linje med lokale steroider. Den har en antiproliferativ effekt og normaliserer celledifferensiering og keratinocytpproliferasjon. Virkning skjer sannsynligvis ved genregulering. Calcipotriol har lite bivirkninger men kan gi lett irritasjon. Full effekt oppnås etter 4-8 uker ved daglig bruk morgen og kveld, men bedring forventes etter 2-4 uker. Bivirkninger er irritasjon av huden med følelse av brenning, stikking, erytem og systemiske bivirkninger som hypercalcæmi. Preparatet skal ikke benyttes i hudfolder og anbefales ikke til gravide. Remisjonstiden ved behandling kan forventes å være et par måneder. Calcipotriol kan kombineres med lokalsteroider og UVB.

3.2.4 Dithranol

Dithranol er et syntetisk antracenderivat som kan brukes daglig. Midlet er lokalirriterende og skal ikke brukes i ansiktet eller i hudfolder. Mekanismen på molekylærnivå er ukjent, men har vært brukt siden 1930-tallet. Midlet antas å virke ved å inhibere DNA syntesen og proliferasjon med å generere frie radikaler. Dithranol Brukes helst på sykehuset på grunn av misfarging og irritasjon. Remisjonstiden forventes å være 4-6 måneder.

3.2.5 Tjære

Lages av steinkull, skifer og tre. Tjære har både en antiinflammatorisk og antiproliferativt effekt og virker også mot kløe. Preparatet er Alkalisk med kjent virkemekanisme. Behandlingen brukes med utbredt og alvorlig psoriasis. Tjære kan brukes som salve med en blanding på ca. 5%, men den lukter og setter flekker. Tjæreshampo kan som hjelpe mot hodebunnpsoriasis, men må bestilles fra utlandet via apoteket. Hodebunnpsoriasis kan behandles med en kombinasjon av tjære og salisylsyre- som 5% tjæresalisylvaselin. Tjære er vist seg å være karsinogent i dyreforsøk, men dette er ikke vist i behandling av pasienter. Tjære brukes 3-5 ganger i uken i 4 uker med en remisjonstid på 3-6 måneder. Behandlingen bør ikke i stor grad kombineres med UVB da dette øker risikoen for karcinomutvikling vesentlig.

3.2.6 Lysbehandling/Ultraviolet stråling

Soling og bading har god effekt hos de fleste psoriatikere. Det organiseres klimareiser for pasienter som har utbredt psoriasis, noe som dekkets av staten. UV-behandling av psoriatikere er en god form for behandling. Valg av lyskilde bestemmes ut fra sykdommens alvorlighetsgrad. Det vanligste er å bruke UVB da det har mindre kreftrisiko ved store doser sammenlignet med UVA-stråling. Behandlingen deles i bredspektret(280-330nm) og smalspektret(311-313nm) UVB. Bredspektret UVB anvendes til ikke-infiltrert og utbredt psoriasis, og pasienten bestråles 3-5 ganger i uken. Smalspektret UVB anvendes til uttalt psoriasis med bestråling 3-5 ganger i uken. Hvis dette ikke hjelper innen 2 uker, gis kombinasjonsbehandling med Psoralen og UVA (313-400nm). Dette kalles PUVA behandling, og gis 3 ganger i uken. Tabletter med psoralen tas en time før behandling. Denne behandlingen er viktig å begrense, da den er potensielt karcinogen. Det er viktig å tildekke områder som ikke er affisert. Man unngår risiko for katarakt ved å bruke beskyttelsebriller under behandlingen og resten av dagen. Ca 10% tåler ikke UV-behandlingen og får oppblussing av sin psoriasis som følge. Remisjonstiden etter PUVA behandlingen er ca. 1 år, 4-5 måneder for UVB og ca. 2 måneder for klimabehandling.

3.2.7 Buckystråling

Buckystråler er røntgenstråler med liten penetrasjonsevne. Ved begrensende områder med psoriasis er dette et godt behandlings supplement når tilstanden er resistent overfor andre behandlinger. 3-5 behandlinger i uken anvendes på områder som hodebunn og negler. Ved behandling av neglepsoriasis brukes røntgen med dypere penetrasjon, ca. 2 mm. Røntgenbehandling er karcinogent og må begrenses! Flere av disse behandlingene kan også kombineres, for eksempel kortikosteroider og UV stråling.

3.3 Systemisk behandling

Nyere forskning har vist at psoriasis har sitt utgangspunkt kroppens immunsystem. Feil i immunsystemet resulterer i inflammatoriske prosesser ikke bare i huden men også i andre organer som ledd, med 40% av dem som får psoriasis har også psoriasisartritt. Men alle inflammatoriske sykdommer påvirker psoriatikere for eksempel med økning i risiko for hjerte-kar og slagpasienter. Psoriasis er således en systemisk sykdom (5).

3.3.1 Metotrexat;

Metotrexat er et cytostatikum med bred anvendelse som også anvendes ved utbredt og alvorlig psoriasis og ved psoriasis artritt, hvor lokalbehandling ikke er tilstrekkelig. Metotrexat har en antiinflammatorisk effekt og virker immunsuppressivt. Metotrexat har en terapeutisk effekt ved å virke direkte på den epidermale celleproliferasjonen. Psoriatikernes hud inneholder dobbelt så mange prolifererende celler og åtte ganger så mange celler i syntesefasen og med en cellyklus som er åtte ganger raskere enn ved normal hud. Behandlingen gis en gang i uken med peroral dose på 10-25 mg. Dette er veldig lav dose sammenlignet med dosen ved behandling av en tumor. Under behandlingen gis også folsyre, da metotrexat er en folsyreantagonist. Folsyre minsker de gastrointestinale plager som kvalme, anoreksi og tretthet. Andre bivirkninger er beinmargsdepresjon og leverfibrose, derfor er det viktig med regelmessig kontroll av lever- og nyreverdier, samt generelle blodverdier. Alkohol er forbudt under behandling, leverbiopsi kan tas. Man må være oppmerksom på interaksjon med andre medikamenter, som NSAIDs, Sulfanoider og systemiske steroider. Ved bruk av Metotrexat foreligger abortfare i tillegg til at stoffet er tetrogent i små doser. Oligospermi og andre spermabnormaliteter har vært rapportert som er en sjelden bivirkning. Det anbefales 3-4 måneder behandlingsstopp før forsøk på graviditet. Remisjonstid etter behandlingslutt er 2 måneder.

3.3.2 Retinoider

Retinoider er syntetiske A-vitamin derivater/ vitamin A-analoger som normaliserer celledifferensiering og kreatinisering i epidermis. Av disse er Acitrtin virksomt ved psoriasis med effekt også ved pustuløs psoriasis. Midlet brukes kun ved terapieresistent psoriasis pga sterke bivirkninger da det er kraftig tetrogent. Graviditet anbefales derfor ikke før 2 år etter seponering. Andre bivirkninger er tørr hud, tørre slimhinner, forhøyet s-kolestrol og s-triglycerider. Remisjonstiden er lengre enn for metotrexat og ciklosporin.

3.3.3 Ciklosporin

Dette midlet har god effekt på psoriasis. Kalsinevrinhemmer blokkerer aktivering av T- lymfocytter. Cyklosporin inhiberer intracellulær enzym calcineurin som forhindrer transkripsjon av interleukin 2-genet. Dette medfører at interleukin 2 ikke slippes inn i huden. Interleukin 2 er viktig i aktivering proliferasjonen av T-celler som fører til T-celler forårsaker

hemming av immunaktivitet. Den samme mekanismen forhindrer at kroppens immunsystem frastøter transplanterte organer. Ved å hindre transkripsjon av interleukin 2, reduserer man også produksjon av interferon gamma.

Ciklosporin virker immunsuppressivt, men er kraftig nefrotoksisk! Blodtykk og nyreparametre må følges under behandling. Det er viktig å være oppmerksom på at stoffets tallrike potensielle interaksjonen med andre legemidler grunnet metabolisering i lever via CYP3A4 enzymet, og dette enzymet brukes i metabolisering av mange andre medikamenter. Midlet skal ikke brukes av gravide, hvis ikke strengt nødvendig. Bruk av ciklosporin fører også til flere premature fødsler i følge forsøk. Ved bruk av ciklosporin skal barn derfor ikke ammes, da den går over i morsmelken. Etter ferdig behandling er det kort remisjonstid på ca. 6 uker.

3.3.4 Systemiske steroider

Disse har ingen plass i behandling av psoriasis pga økt risiko for utløsning av pustuløs psoriasis.

4. HVA ER BIOLOGICS?

4.1 INTRODUKSJON

Biologics er medikamenter laget av levende menneske eller dyreproteiner. Biologiske medikamenter har blitt brukt i mange 100 år, slik som i vaksiner. I denne sammenheng brukes ordet `biologics` overfor medikamenter spesielt brukt ved psoriasis og psoriasis artritt.

Biologics er syntetiserte immunmodulerende proteiner ved hjelp av rekombinant DNA teknologi. De virker på immunsystemet designet for å stoppe sykdomsutviklingen i en tidlig fase.

Psoriasis og psoriasis artritt starter i immunsystemet når immunceller trigges og blir overaktive. Biologics er målrettede medikamenter som spesifikt blokkerer molekylære utvikling, steg som man tror er viktig i patogenesen av psoriasis. De virker ved å blokkere aktiviteten til immunceller som har en aktiv rolle i utviklingen av psoriasis og psoriasis artritt. I noen tilfeller reduserer biologics disse overaktive immuncellene i blod og hud. I andre tilfeller blokkeres aktivering av immuncellene eller på de kjemiske reaksjonene disse skaper. De virker enten direkte på T-cellen eller de kjemiske stoffene som den aktive T-cellen slipper ut. Normalt skal T-cellene gjenkjenne en bakterie eller et virus,

og dermed starte et koordinert angrep og eliminere de ukjente invaderende cellene (5,6).

Ved psoriasis aktiveres feilaktig disse T-cellene, utløst av et eller flere (auto)antistoffer. De søker til huden og initierer en betennelsesprosess med utvikling av en kronisk immunologisk respons. Dette setter i gang en kjedereaksjon som forårsaker rask deling av hudceller som fører til at cellene beveger seg hurtig til hudoverflaten. Noen biologics reduserer antall aktiverte T-celler, mens andre reduserer migreringen av dem til huden. Antigenpresenterende celler i huden knytter seg til antigen, og migrerer deretter til lymfeknuter hvor antigenet presenteres for naive T lymfocytter i den immunologiske synapsen. Her blir T lymfocyttene aktivert og differensierer seg til T hukommelsesceller som uttrykker cutant lymfocyttantigen. De aktive T lymfocyttene dirigeres til det aktuelle hudområdet som skiller ut proinflammatoriske cytokiner som for eksempel TNF-a(8).

4.2 TNF-alfa antistoffer

Tumor nekrose faktor alfa(TNF-a) er et proinflammatorisk cytokin som øker leukocytinfiltrasjonen. Tumor nekrose faktor alfa er et budbringer-protein som sørger for kommunikasjon mellom celler og bekjemper infeksjoner. TNF-a oppregulerer adhesjonsmolekyler som er ansvarlige for leukocytmigrasjon, og induserer frisetting av andre proinflammatoriske cytokiner. TNF-a bidrar via ukjente mekanismer også til den unormale keratinocytthyperplasien. Ved å bruke antistoff mot dette reduserer man inflammasjon og skjelldannelse.

Hos personer som har psoriasis og psoriasis artritt er det overproduksjon av TNF-a via aktiverte T-celler. Dette fører til rask celledeling av hudcellene hos psoriatikere med smerter og stivhet i ledd hos personer med psoriasis artritt. TNF-a-antistoffer er et biologisk medikament som brukes for å behandle Crohn's sykdom, rheumatoid artitt i tillegg behandling av psoriasis artritt og psoriasis(8).

TNF-a-hemmere er Infliximab (Remicade), Etanercept (Enbrel) og adalimumab (Humira). Den sistnevnte er foreløpig kun godkjent for bruk ved psoriasis artritt. Remicade og Enbrel er godkjent for bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis, men da må det enten foreligge kontraindikasjon mot, manglende effekt av, eller intoleranse for behandling med PUVA, metotrexat, acitretin og cyklosporin (8).

4.2.1 Infliximab (Remicade);

Infliximab er et monoklonalt antistoff. Infliximab binder både fritt og resptorbundet TNF-a. Når infliximab binder seg til

resptorbundet TNF-a på celleoverflaten aktiveres komplementsystemet og cellene lyseres og dør. Ca. 25% av infliximab-molekylet stammer fra mus. Da det er mer immunogent, utvikles autoantistoffer mot infliximab. Klinisk betydning av disse er ikke avklart ved psoriasis(8).

4.2.2 Etanercept (Enbrel);

Etanercept er et humanisert TNF reseptor fusjonsprotein og binder fritt TNF-a. Men den danner mer ustabile komplekser med membranbundet TNF-a enn infliximab. I tillegg bindes TNF-beta (8).

4.2.3 Adalimumab (Humira);

Adalimumab er et humant monoklonalt IgG1 antistoff mot TNF-a og binder både fritt og membranbundet TNF-a. Ved binding til TNF reseptor på celleoverflaten aktiveres komplementsystemet og cellen lyseres. Data indikerer at Adalimumab er mindre immunogent enn infliximab. Antistoffer er observert hos pasienter med revmatoid artritt, men betydningen av disse antistoffene er uavklart(8).

Det er observert hudreaksjoner på innstikkstedet ved behandling med alle disse tre overnevnte medikamentene(8).

4.3 T-cellemodulerende medikamenter;

T-cellemodulerende medikamenter er medikamenter som hemmer et eller flere steg i immunopatogenesen slik at mengden aktiverte T-lymfocytter i plakkpsoriasis reduseres.

4.3.1 Efalizumab

Efalizumab er et rekombinant IgG antistoff som binder seg til C11a-delen av leukocytprotein LFA1. Når den delen ikke er tilgjengelig hindrer det bindingen til adhesjonsmolekylet ICAM-1 på antigenpresenterende celler. Dette fører til at T-lymfocytter ikke aktiveres og siden endotelceller og kreatinocytter i plakkpsoriasis også uttrykker ICAM-1, vil det bli reduksjon av T-cellemigrering gjennom karveggen. Da T-cellene ikke kommer til huden vil de heller ikke bli aktivert der. I Norge er Efalizumab (Raptiva) godkjent for behandling av pasienter med kronisk plakk psoriasis i moderat til alvorlig stabil plakkpsoriasis(8). Efalizumab har blitt evaluert i mer enn 3500 pasienter og responsen varierer fra person til person. Efalizumab er en viktig terapi for å kontrollere moderat til alvorlig psoriasis. Ved å starte i en

tidlig fase kan Efalizumab gjøre en forbedring på lang sikt som kan forandre en psoriatikers liv i forhold til sykdommen(4). Bivirkninger er blant annet influensalignede symptomer inkludert hodepine, feber, frysninger, kvalme og myalgi. Man kan også få oppbluss av psoriasis i starten av behandlingsfasen og særlig ved seponering hos dem som ikke responderer på behandlingen(8).

4.3.2 Alefacept

Alefacept blir også brukt hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakk psoriasis. Alefacept er et protein som har en dobbel mekanisme, der den første inhiberer T-celle aktivering og den andre selektivt reduserer hukommelses T-celler. Mer enn 2000 pasienter har blitt behandlet med Alefacept i USA. Alefacept fungerer godt, men er relativ saktevirkende med 7 måneders ehandling for å få full effekt, men når effekten kommer er den god. Man kan også kombinere behandlingen med lysbehandling for å øke pasientens kliniske resultater. Etter fullført behandling oppnår man gode resultater med en klinisk meningsfull forbedring av pasientenes daglige liv(3).

4.3.3 Tabell 1. Anbefalt dosering og administrasjonsmåte(8).

Medikament	Administrasjonsmåte	Indikasjon	Anbefalt dosering
Adalimumab (Humira®)	Subkutan	Psoriasis artritt	40 mg annenhver uke
Etanercept (Enbrel®)	Subkutan	Psoriasis,Psoriasis artritt	25/50mg 2 x pr uke
Infliximab (Remicade®)	Intravenøst	Psoriasis, Psoriasisartritt	5mg/kg uke i 0, 2 og6, deretter hver 8.uke
Efalizumab (Raptiva®)	Subkutan	Psoriasis	0.7 mg/kg, deretter 1 mg/kg pr uke

4.4 Bivirkninger;

Behandling av psoriasis, reumatoid artritt og Crohns sykdom med biologics, spesielt TNF-a-antagonister har vist seg å være sært effektiv. Dette gjelder spesielt for kronisk plakkpsoriasis, pustuløs psoriasis og psoriasis artritt. Problemer assosiert med behandling ved bruk av biologics, spesielt TNF-a-antagonister er utvikling av TNF-a-inhibitorer, men den største bekymringen er infeksjoner og malignitet. Infeksjoner som tuberkulose og andre

oportunistiske infeksjoner, malignitet i form av lymfomer, hematologiske sykdommer som aplastisk anemi, nevrologiske sykdommer, demyelineringssykdommer som multippel sklerose og nevritt, hjertesykdommer, forverring av medfødt hjertesvikt, andre autoimmune sykdommer, dannelse av autoantistoffer og hypersensitivitet. I tillegg kommer reaksjoner på infusjonsstedet eller infusjonsrelaterte bivirkninger, virusinfeksjoner, infeksjoner i øvre luftveier og hodepine. Enkelt tilfeller av alvorlige infeksjoner er rapportert, særlig må man være observant på bakterielle infeksjoner. Alt dette har blitt rapportert ved behandling av disse medikamenter.

Før initiering av biologics (Infiliximab og Adalimumab) er det derfor viktig å undersøke for latent tuberkulose som kan blusse opp ved behandling. Derfor må det gjøres en grundig gjennomgang av tidligere journaler, med vekt på medikasjon, sykdommer og hereditet. Flere år med data viser ikke til noen form for økt toksisitet, men det er påvist forekomst av autoantistoffer når man behandler med Etanercept, Infliximab og Adalimumab. Årsaken til det er ukjent(1,2,3,8,10).

4.5 Sammenheng mellom antistoff dannelse og behandling;

Kombinert behandling med immunsuppressive agens, som metotrexat, har vist seg å redusere dannelsen av autoantistoffer. Men den kliniske relevansen av antistoffer mot biologics og autoantistoffer er uklar(2).

Lav terapeutisk dose gir større immunrespons enn høy dose. Enkel eller periodisk behandling gir høyere risiko for dannelse av autoantistoffer. Pasienter som fikk infusjon hver 8. uke, viste en større behandlingsrespons, lengre remisjon og færre autoantistoffer enn dem som kun fikk en enkel infusjon. Flere infusjoner og høyere dose assosieres med dannelse av nye autoantistoffer.

Autoimmune sykdommer som oppstår ved behandling med anti-TNF- α er lupus liknende syndrom, systemisk lupus erythematosus, antinucleære antistoffer, anti-dobbel DNA.

Risiko for malignitet ved behandling med anti-TNF- α :

Frem til 2002 ble det meldt 26 tilfeller av malignitet, av dem var 18 behandlet med Etanercept og 8 behandlet med Infliximab. 14 av tilfellene inntraff innen 2 måneder med behandling(1).

4.6 Kombinasjonsbehandling;

Langsiktig kontroll av psoriasis med optimal sikkerhet for pasienten er vanskelig, og sykdommen må holdes i sjakk over lenger tid da det er en kronisk sykdom. Tradisjonelle agens som methotrexat, cyclosporin, retinoider og PUVA virker godt

på kort sikt. Usikkerheten består i om behandlingen er skadelig i lengden, derfor er deres bruk ennå begrenset. Da de biologiske medikamentene virker over lenger tid, har man sett på hvordan kombinasjon av tradisjonelle agenser og biologics fungerer. Ved å kombinere disse vil man unngå korte behandlingsperioder slik det tradisjonelt har vært, for å slippe oppblussing i de behandlingsfrie perioder. Det er ofte slik at uten behandling skjer det en sterkere oppblussing med utslett som er værre enn det var før behandling. Ved kombinasjon bør målet være å satse på remisjoner hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis(2).

Spesielt viktig vil kombinasjonsbehandling være for 1/3 av psoriatikerne som utvikler psoriasis artritt. Her blir det i fremtiden viktig med samarbeid mellom dermatologer og reumatologer(2).

5. RESULTATER

5.1 INNLEDNING

Både ved bruk av de tradisjonelle og biologiske medikamentene oppnår man sykdomsbedring, men remisjonstiden for de tradisjonelle medikamentene er relativt kort. De tradisjonelle medikamentene gir mange og alvorlige bivirkninger ved bruk over lengre tid. De biologiske medikamentene har i forhold til alle artikler vist seg å være signifikant mer effektive enn placebo. De biologiske medikamentene har flere bivirkninger, men disse bivirkningene er "bedre" i forhold til bivirkningene man får ved bruk av de tradisjonelle medikamentene. De fleste studier med biologiske medikamenter er av kort varighet og kan derfor heller ikke fortelle noe om sikkerheten om bruk over lengre tid og langtidseffekten av biologiske medikamenter. Men sammenlikning av bivirkninger, må det tas forbehold om god anamnese med tanke på sykdommer og hereditet, viser at biologiske medikamentene er sikrere ved bruk over lengre perioder sammenlignet med tradisjonelle medikamentene.

6. KONKLUSJON

Det er god evidens for at biologiske medikamenter, både TNF-alfa-hemmere og T-cellemodulerende medikamenter, er mer effektive i behandling av moderat til alvorlig psoriasis på lenger sikt enn tradisjonelle medikamenter.

Nesten all behandling av psoriasis skjer ved depresjon av immunsystemet, og det skjer i forhold til tradisjonelle behandlingsopplegg, f.eks. med steroider, ultrafiolett stråling, metotrexat, ciclosporiner osv.

Forskjellen mellom den nye og den gamle typen er at den gamle er mer bresprektret og påvirker også andre organer og gir kraftige bivirkninger ved bruk over lengre tid. Biologics er målrettet og sparer kroppen for store bivirkningene og representerer således et sikrere alternativ. Men biologics er relativt nye og deres bruk over lengre tid har ikke kartlagt deres potensielle bivirkninger i et langtidsperspektiv.

Addendum

Jo nærmere man kommer årsaken til psoriasis, jo flere medikamenter dukker opp.

I den siste tiden (23.07.07) hevder professor Ole-Jan Iversen ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer ved NTNU at han har kommet frem til at det er et protein som er årsaken til PSORIASIS. Han hevder at produksjon av dette proteinet er i direkte relasjon med sykdommen og at det er lesjonene som produserer betennelsene, og at disse betennelsene produserer lesjonene. Han tror at han i løpet av et år vil identifisere dette proteinet, og at man ved hjelp av medikamenter kunne "slå av" dette proteinet på gennivå og derved fjerne årsaken til psoriasis. Proteinet er kalt Pso p27. Fremtiden vil vise om dette blir en realitet.

7. REFERANSER

1. Silja Rott and Ulrich Mrowietz- Recent developments in use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of auto antibodies. BMJ 2005;330:716-720 (26 March).
2. Jennifer Clay Cather and Alan Menter- Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, Volume 24, Issue 1, March 2005, pages 37-45.
3. Neil J. Korman PhD and Danielle K. Moul MD- Alefacept for the treatment of psoriasis. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, Volume 24, Issue 1, March 2005, Pages 10-18.
4. Tiffani K.Hamilton- Clinical considerations of efalizumab therapy in patients with psoriasis. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, Volume 24, Issue 1, March 2005, Pages 19-27.
5. <http://www.psoriasis-association.org.uk>
6. <http://www.forskning.no/Artikler/2007/juli/1184832732.84>
7. http://www.psoriasisguiden.no/portal/map/site/menuitem.ef16cbc64862b051d43222d941502635/vgnnextoid/1fddc7981bd48010VgnVCM1000014056253RCRD?locale=no_NO
8. Ingvil Sæterdal forsker (prosjektleder), Nils-Jørgen Mørk overlege (faglig leder), Morten Dalaker overlege, Tor Langeland hudspesialist, Erlend Tolaas overlege, Espen Movik helseøkonom, Jan Odgaard-Jensen statistiker, Anita Lyngstadaas seniorrådgiver, Marianne Klemp Gjertsen forskningslederTNF-hemmere og efalizumab ved behandling av hudsykdommer Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Ansvarlig John-Arne Røttingen direktør. Rapport Nr 15 - 2007 Prosjektnummer 353.
9. Michael P. Schön MD and W.-Henning Boehncke MD, N ENGL J MED 352;18, (May 5, 2005).
10. Klaus Enjer Andersen, Ellis From, Kristian Thestrup-Pedersen, Hans Christian Wulf, Klinisk Dermatologi og venerologi, 1. utgave, 3.oplag 2004, Munkgaard Danmark.
11. Christopher Haslett, Edwin R. Chilvers, Nicholas A. Boon, Nicki R. Colledge, John A.A. Hunter, Davidson`s Principles and Practice of Medicine, 19th edition (2002), Churchill Livingstone.

12. Gerald D. Weinstein, Alice B. Gottlieb, Therapy of Moderate-to-Severe Psoriasis, Second Edition 2003, Marcel Dekker inc.
13. Ole Fyrand, Psoriasis, Gyldendal Akademisk (2002).
14. Nicholas J Lowe MD, FRCP, Psoriasis; A Patient`s Guide 3rd edition, 2003, Martin Dunitz.
15. Garry White MD, Color Atlas of Dermatology, Third Edition 2004, Mosby.
16. Ole Fyrand, Hudsykdommer; Diagnose, pleie og behandling, 3. utg. 1999, Universitetsforlaget As.