

Läkemedelsbehandling av psoriasis

– bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Bakgrund

Mona Ståhle

Sammanfattning

Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll. Psoriasis kan debutera under hela livet men vanligen i yngre år. Psoriasisjukdomen har många ansikten och aktuell forskning talar för att olika kliniska variationsformer av sjukdomen har delvis olika genetisk bakgrund och patogenes. Ungefär en tredjedel av patienterna utvecklar ledbesvär i någon form och aktuell forskning pekar även på att svår psoriasis är förenad med metabolt syndrom och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Den yttersta orsaken till psoriasis är ännu inte klarlagd, men etiologin omfattar en ärftlig benägenhet, vilken i kombination med omgivningsfaktorer utlöser klinisk sjukdom. Under senare år har ett antal sjukdomsgener identifierats, huvudgenen är HLA-C vilken bidrar med cirka 50 % av den ärftliga bakgrunden. De flesta övriga gener är på olika sätt involverade i immunsystemet och flera av dessa har också kopplats till andra inflammatoriska sjukdomar som Crohns sjukdom och ledgångsreumatism. Den första psoriasisgen som specifikt rör huden har också presenterats. Psoriasis representerar en immunmedierad inflammatorisk process som uppstår i ett komplicerat nätverk av celler och cytokiner där såväl det medfödda som det adaptiva immunsystemet medverkar. En stor utmaning blir att förstå hur dessa förändringar kan kopplas till bakomliggande sjukdomsgenetik.

Epidemiologi och klinik

Psoriasis är en vanlig kronisk inflammatorisk hudsjukdom. Prevalensen varierar dock avsevärt globalt – den är högst i norra Europa (2–4 %), lägre i USA (1–2 %) och betydligt lägre i Asien (0,1 %) (1).

Psoriasis kan debutera i alla åldrar men oftast i unga år. En populationsstudie från Sverige visade att cirka 50 % debuterar före 25 års ålder med något lägre debutålder för kvinnor (2). Det finns en tendens till bimodal fördelning och bland annat med ledning av ålder vid debut har man diskuterat två typer av psoriasis – typ I med tidig debut och hög ärftlighet samt Typ II med debut efter 40 år och betydligt lägre eller ingen ärftlighet (3,4).

Psoriasis är en klinisk diagnos. Det finns ännu inget laboratorieprov eller annat test för att säkerställa diagnosen. Den kliniska bilden av psoriasis varierar avsevärt och man lutar alltmer åt att olika varianter av psoriasis representerar delvis olika genetisk bakgrund och patogenes. Det finns dock en betydande överlappning. Flera varianter kan förekomma samtidigt hos en och samma individ och den kliniska bilden kan också variera under livet (5). Den vanligaste formen av sjukdomen är psoriasis vulgaris (75–80 %) med rodnade, fjällande, välavgränsade plack som i typiska fall drabbar kroppens sträcksidor och hårbotten. Hos knappt 20 % uppträder psoriasis akut som så kallad droppformad psoriasis, guttat psoriasis, med utbredda oftast mindre lesioner över

stora delar av kroppen (6). Guttat psoriasis kan övergå i kronisk plackpsoriasis, men hur ofta detta sker är ännu inte helt klarlagt. Långtidsstudier för att kartlägga detta pågår för närvarande i Stockholm. Andra mer ovanliga kliniska variationsformer är pustulös, erythroderm, invers och palmo-plantar psoriasis. Psoriasis visar sig ofta på naglarna och olika typer av nagelförändringar uppträder hos upp till 50 % av individer med psoriasis (7). Nagelpsoriasis anses vara en indikator på ökad risk för ledsjukdom och uppträder hos cirka 80 % av individer med psoriasisartrit (8).

Pustulosis palmoplantaris, PPP, där varblåsor uppträder i handflator och fotsulor, har ansetts vara besläktad med psoriasis och behandlas på likartat sätt. PPP har dock en distinkt genetisk bakgrund (9), liksom epidemiologi, och drabbar huvudsakligen medelålders kvinnor med stark koppling till rökning (10).

Utlösande faktorer

Ett flertal omgivningsfaktorer har kopplats till såväl debut som försämring av psoriasisjukdomen. Skada mot huden kan utlösa psoriasis på platsen, så kallat Köbnerfenomen, och streptokockinfektion har mycket stark koppling framför allt till guttat psoriasis. Mekanismen för hur streptokockinfektion kan tänkas utlösa psoriasis är ännu oklar, men korsreaktivitet mellan proteiner hos bakterien och keratiner i

huden har framkastats som hypotes (11). Stress och psykisk påfrestning har framförts som negativa faktorer och i en studie kunde en akut krisreaktion kopplas till debut av plackpsoriasis i nästan hälften av fallen (6). Bland läkemedel som har kopplats till debut/försämring av psoriasis sjukdomen hör bland annat β -blockare, litium och klorokin samt interferon- α (12). Alkohol och cigarettökning har diskuterats som riskfaktorer vid psoriasis och enstaka aktuella rapporter ger ett visst stöd för att åtminstone rökning kan ha en negativ inverkan på sjukdomen (13). Vid pustulosis palmoplantaris finns ett säkerställt epidemiologiskt samband med rökning och vissa hållpunkter för att rökstopp skulle kunna förbättra sjukdomen (14).

Samsjuklighet

Psoriasisartrit

Huruvida psoriasisartrit ska betraktas som en associerad sjukdom eller som en klinisk variant kan diskuteras, men vid psoriasis är besvär från lederna ett vanligt symtom, och drabbbar i någon form upp till en tredjedel av patienterna (15). Det finns dålig korrelation mellan svårighetsgraden av hudpsoriasis och ledsjukdomen; en patient med utbredd psoriasis i huden kan helt sakna ledbesvär och vid svår artrit kan hudsymtomen vara lindriga. Någon form av psoriasismanifestation i hud eller på naglar krävs idag för att ställa diagnosen PsA, då laboratoriemarkör saknas. I en studie kunde man vid debut av psoriasislesioner på huden ställa diagnosen psoriasisartrhopati hos cirka 15 % av patienterna (6).

Hjärt-kärlsjukdom

Det finns belägg för att psoriasis, åtminstone vid svår behandlingskrävande sjukdom, är associerad med en ökad risk för att utveckla hjärt-kärlsjukdom (16–18). Vid psoriasis finns också en benägenhet att utveckla det metabola syndromet med hypertension, typ II-diabetes, hyperlipidemi och fetma. Orsaker till dessa samband är inte klarlagda men härrör sannolikt från en kombination av genetisk predisposition och ogynnsamma livsstilsfaktorer. En viktig och aktuell fråga är huruvida den ökade risken för hjärt-kärlsjuklighet kan reduceras med effektiv behandling av psoriasis sjukdomen och/eller modifiering av livsstilen.

Vissa immunologiska sjukdomar förekommer oftare än förväntat tillsammans. Således har ökad prevalens av Crohns sjukdom, ulcerös colit och även multipel skleros rapporterats hos individer med psoriasis samt deras nära släktingar (19,20). Man kan diskutera betydelsen av gemensam bakomliggande genetik (se Tabell I om associerade gener) som kontrollerar den immunologiska reaktiviteten och som predisponerar för risk att utveckla dessa sjukdomar. Andra mer organspecifika faktorer blir avgörande för var den inflammatoriska reaktionen utspelar sig.

Ärftlighet

Såväl tvillingstudier som familjestudier visar att ärftliga faktorer är av stor betydelse för benägenhet att utveckla psoriasis. Sjukdomskonkordansen hos monozygota tvillingar är dock inte 100 %, vilket betyder att även faktorer i omgivningen

har betydelse för att kliniska symtom ska uppkomma. I en omfattande populationsgenetisk studie kunde Swanbeck och medarbetare kalkylera livstidsrisk för att få psoriasis (21).

- Med friska föräldrar (0,04)
- Med en sjuk förälder/syskon (0,25)
- Båda föräldrar sjuka (0,65)
- Båda föräldrar samt ett syskon (0,83)

Psoriasis betraktas idag som en komplex genetisk sjukdom där kombinationer av olika arvsanlag i samspel med epigenetiska och andra omgivningsfaktorer avgör sjukdomsbilden. Det är tydligt att ärftligheten spelar betydligt större roll vid psoriasis som debuterar i unga år jämfört med sen debut. Det genetiska pusslet skiljer sig också sannolikt mellan olika kliniska varianter av sjukdomen och kan vara avgörande för flertalet sjukdomskaraktäristika såsom debutålder, svårighetsgrad och associerade sjukdomar. Introduktion av mer riktad behandling som vi upplevt under senare år visar också att behandlingseffekten varierar avsevärt mellan olika individer. Det är troligt att de molekylära signalvägar som leder till psoriasis delvis skiljer sig åt och därigenom är tillgängliga i olika grad för terapeutisk intervention. Det är sannolikt att strukturerad uppföljning av målstyrd behandling kommer att kunna bidra till ökad kunskap om psoriasis sjukdomens olika manifestationer. Att identifiera biomarkörer för olika fenotyper är en viktig forskningsuppgift.

Genetiska analyser

Ett genombrott i forskningen kom 2006 då man kunde slå fast att det med största sannolikhet är *HLA-C* som är huvudgenen vid psoriasis (22). Det är inte uteslutet att även andra gener i regionen skulle kunna bidra till psoriasis, såsom *corneodesmosin* och *CCHCR1*, vilka båda uttrycks i huden, men detta kräver ytterligare funktionella studier för att visa. Aktuell forskning visar dessutom att *HLA-C* enbart associeras med psoriasis som debuterar relativt tidigt, så kallad Typ I, och inte med psoriasis med sen debut och inte alls med pustulosis palmoplantaris vilket understryker hur heterogen psoriasis sjukdomen är. Hur *HLA-C* bidrar till psoriasis är ännu oklart. I en studie identifierades nyligen en ny psoriasisgen, *ERAPI* som visade signifikant genetisk interaktion med *HLA-C*, men endast i den grupp patienter som bär den associerade allelen *HLA-Cw0602* (23). *ERAPI* kodar för ett aminosäurepeptid med biologisk koppling till *HLA-C*, eftersom en huvudfunktion är klyvning och processning av MHC klass I-peptider. Möjligen kan denna upptäckt ge en ingång till att förstå hur *HLA-C* kan bidra till psoriasis. *ERAPI* har tidigare kopplats till risk att utveckla spondartrit (24).

Flera omfattande studier av psoriasis har nyligen genomförts, där man analyserat hela genomet, GWAS (Genome Wide Association Studies) och med hjälp av denna teknik har ett antal nya psoriasisgener påvisats, se Tabell I. Huvuddelen av dessa gener involverar tre centrala biologiska processer: NFkappa β -signalering, T-cellsdifferentiering och epidermal differentiering. *LCE3*, late cornified envelope gene cluster, är den enda hudspecifika gen som visar säkerställd association till psoriasis. Även om den genetiska effekten mätt med gängse statistik (se Tabell I) förefaller modest för dessa gener jämfört med den överväldigande effekten för *HLA-C*, så kan den biologiska effekten vara betydande. Detta kan exempli-

fieras av IL12b/IL23R vilka uppvisar en signifikant men relativt måttlig genetisk association till psoriasis, men där substansen ustekinumab som riktas mot den aktuella signalvägen är oerhört effektiv i behandlingen av psoriasis.

Huvuddelen av de genetiska studier som publicerats har utvärderat psoriasis som en mer eller mindre enhetlig sjukdom. Med kunskap om nya genetiska associationer vidtar nu arbetet med att analysera association och effekter i stratifierade psoriasispopulationer. Här kommer man troligen att kunna urskilja nya mönster och kanske även identifiera helt nya gener. För att vidare förstå de funktionella konsekvenserna av sjukdomsassocierade genvarianter krävs omfattande och komplicerade studier. Hur generna regleras utgör en viktig pusselbit och här har en ”ny” grupp molekyler dykt upp på arenan, nämligen microRNA. Detta är gener som producerar små icke-kodande RNA-fragment, vilka verkar genom att hämma andra gener. Det finns cirka 1 300 kända microRNA-gener hos människa och man tror idag att de reglerar minst 60 % av alla våra gener och att de kan fungera som funktionella strömbrytare för hela signalvägar. Forskningen kring microRNA är ännu i sin linda, men det är ett fält som kommer att öppna upp ny kunskap. En första studie har påvisat ett distinkt mönster av microRNA-molekyler i huden vid psoriasis jämfört med eksem och frisk hud (25).

Patogenes

Hur psoriasis uppstår är ännu inte klarlagt. Man brukar beskriva psoriasis som en genetiskt programmerad inflammatorisk process som kan triggas av olika stimuli, såsom infektioner, läkemedel, trauma och där regleringen av den inflammatoriska processen fallerar. Här samspelar såväl det medfödda som det adaptiva immunsystemet med komponenter i målorganet, huden. Att immunsystemet spelar en

central roll i sjukdomsprocessen har blivit uppenbart. Läkemedel som hämmar immunceller och signalering har övertygande effekt vid behandling av psoriasis och psoriasislesionen i huden karakteriseras av ett inflöde av immunceller.

Forskningen har under många år fokuserat på T-celler och psoriasis beskrivs ofta som en T-cellsmedierad autoimmun sjukdom och det finns data som stärker hypotesen om en klonal T-cellsexpansion i huden vid psoriasis (37). Något säkert antigen har dock ännu inte identifierats.

I ett bredare perspektiv kan man idag föreställa sig hur psoriasis kan uppstå i korselden mellan det medfödda och det adaptiva immunsystemet. En tänkbar modell för hur den inflammatoriska processen utspelar sig i psoriasislesionen är:

1. Oklar trigger aktiverar celler i den medfödda immunapparaten (keratinocyter, NK-celler, plasmacytoida dendritceller) att producera proinflammatoriska cytokiner (TNF- α , IL-6, IL-1 β , INF- α).
2. Dessa cytokiner aktiverar antigen presenterande dendritiska celler att producera IL-12 och IL-23.
3. Detta leder till differentiering av T-celler (Th1 och Th17) som frisätter bland annat IL-17 och IL-22.
4. Detta leder till aktivering av keratinocyter och driver den inflammatoriska rundgången vidare med hjälp av antimikrobiella proteiner och kemokiner.

In vivo-evidens för betydelsen av Th17-signalering understryks av den tydliga effekten på psoriasis sjukdomen av terapeutisk blockering (ustekinumab).

Mekanismen för hur den kroniska inflammatoriska processen etableras i huden är ännu oklart men det har spekulerats i att vissa celler överlever slumrande i huden även efter lyckosam behandling. Dessa celler skulle sedan på plats kunna starta processen ånyo vid en given signal. Den kliniska observationen att psoriasisutslag ofta återkommer på exakt samma kroppslokal kan stödja denna hypotes.

Tabell I. Psoriasisgener.

Locus		Odds Ratio	Kandidatgen/funktion	Övriga sjukdomar	Referenser
PSORS1	6p	6,4	HLA-C		22
PSORS2	17q		Immunsynapsen		26
IL12B	5q	1,4	T-cellsdifferentiering	Mb Crohn	27, 28
IL23R IL23A	1p	2,0	T-cellsdifferentiering	Mb Crohn, PsA, spondartrit	27, 29
ZNF313	20q	1,25	Ubiquitinerings	Nej	30
CDKAL1	6p	1,25	Okänd	Mb Crohn Diabetes II	31
PTPN22	18p	1,3	T-cellssignalering	RA, SLE, DM typ I	32
IL4/IL13	5q	1,27	T-cellsdifferentiering	Mb Crohn	29, 33
LCE3B/3C	1q	1,31	Epidermal differentiering		34, 35
ERAP1	5q	1,27	Amino peptidas	Spondartrit	23
TNFAIP3	6q	1,22	NFK β -signalering	RA, SLE	29
TNIP1	5q	1,27	NFK β -signalering	RA, SLE	29
TRAF3IP2	6q	1,7	IL17 /NFK β -signalering	PsA	36

Nutid och framtid

Det sker för närvarande en snabb kunskapsutveckling inom psoriasisfältet liksom för övriga komplexa immunmedierade sjukdomar. Med hjälp av ny och kraftfull teknik identifieras allt fler sjukdomsassocierade genetiska varianter, men det kan ta lång tid och är en stor utmaning att förstå hur dessa gener regleras och hur de funktionellt kan kopplas till sjukdomsprocessen. Även om det skett vissa genombrott i vår kunskap om immunologiska mekanismer (till exempel upptäckt av Th17) saknas många pusselbitar, kanske framför allt den första pusselbiten. Vad sätter igång processen? Vilken är den tändande gnistan? Avsaknaden av komplett djurmodell för psoriasis försvårar forskningen. De modeller som hittills publicerats reproducerar endast delvis sjukdomen, men kan kanske användas för att förstå vissa aspekter av processen.

Vår syn på psoriasis sjukdomen har förändrats i grunden. Det finns allt större insikt om sjukdomens komplexitet och heterogenitet och det vi ser på huden som psoriasisutslag kan vara resultatet av olika biologiska processer med delvis olika bakgrund. Det stora intresset att utveckla nya läkemedel mot psoriasis hjälper till att driva fältet framåt. Diskussionen om psoriasis som en systemsjukdom har bidragit med en ny dimension på sjukdomen vilket kommer att påverka det medicinska omhändertagandet av patienten.

Referenser

- Cristophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314–20.
- Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:768–73.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450–6.
- Stuart P, Malick F, Nair RP, et al. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol* 2002;294:207–13.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263–71.
- Mallbris L, Larsson P, Bergqvist S, et al. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol* 2005;124:499–504.
- Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology and clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1–27.
- Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis-clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology* 2004;43:790–4.
- Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120(4):627–32.
- De Waal A, Van de Kerkhof PC. Pustulosis palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis. *J Dermatol Treat* 2010; e-publ DOI: 10.3109/09546631003636817.
- Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, et al. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2004;138:83–93.
- Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K, et al. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:333–51.

- Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580–4.
- Michaelsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Amer Acad Dermatol* 2006;54(4):737–8.
- Gladman D. Psoriatic arthritis. *Derm Therapy* 2009;22:40–55.
- Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients, but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225–30.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;11:296(14):1735–41.
- Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practise Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000–6.
- Annunziata P, Morana P, Giorgio A, et al. High frequency of psoriasis in relatives is associated with early onset in an Italian multiple sclerosis cohort. *Acta Neurol Scand* 2003;108(5):327–31.
- Bernstein CN, Wadja A, Blanchard JF, et al. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(3):827–36.
- Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* 1997;137:939–42.
- Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility I gene. *Am J Hum Genet* e-publ 2006.
- Strange A, Capon F, Spencer C, et al. A genome wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Gen* 2010;42 811:985–90.
- Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 1):44–50.
- Sonkoly E, Wei T, Janson P, et al. MicroRNAs: Novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis. *Plos One* 2007;2(7):e610.
- Helms C, Kreuger JG, Wijsman EM, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nature Gen* 2003;35:349–56.
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80:273–90.
- Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin -23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007;122:201–6.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappa pathways. *Nat Genet* 2009;41:199–204.
- Capon F, Bijlmeesters MJ, Wolf N, et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Human Mol Genet* 2008;17(13):1938–45.
- Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008;45(2):114–6.
- Li Y, Liao W, Chang M, et al. Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1 and PTPN22. *J Invest Dermatol* 2009;129:629–34.
- Chang, Li Y, Yan C, et al. Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes Immun* 2008;9(2):176–81.
- De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as susceptibility factors for psoriasis. *Nat Gen* 2009;41:211–5.
- Zhang XJ, Huang W, Yang S, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q. *Nat Genet* 2009;41:205–10.
- Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Gen* 2010;42(11):991–5.
- Menssen A, Trommler P, Vollmer S, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 1995;155:4078–83.

Psoriasisartrit

Ulla Lindqvist, Gerd-Marie Alenius

Sammanfattning av behandlingsrekommendationer för psoriasisartrit

A. Lågaktiv, mild sjukdomsbild

COX-hämmare, analgetika, lokala steroidinjektioner vid perifer sjukdom.

B. Höginflammatorisk sjukdomsbild

(Laboratoriemässig samt klinisk bedömning: SR/CRP, VAS patientens globala skattning, VAS smärtskattning, artrit/daktylit, BASDAI/BASFI ≥ 4 vid axial sjukdom) (Faktaruta 1.)

1. Som ovan.

2. Traditionellt DMARD: metotrexat, sulfasalazin, leflunomid eller cyclosporin A.

Vid behandlingssvikt på COX-hämmare och lokala steroidinjektioner samt behandlingssvikt på minst ett DMARD-preparat (minst tre månader vardera) övervägs behandling med TNF α -hämmare.

Entesit är vanligtvis ingen enskild behandlingsindikation men vägs in i den övriga bedömningen av sjukdomsaktivitet.

Utvärdering

Utvärdering av svaret vid behandling med TNF α -hämmare baserar sig på ACR20 eller PsARC vid perifer sjukdomsbild. Vid axial sjukdom görs utvärdering av BASDAI (reduktion ≥ 50 % eller ≥ 2). Responskriterier enligt ASAS (Faktaruta 2) kan också användas. I de fall där patienten inte kan betraktas som responder efter tre månader utsätts behandlingen.

Faktaruta 1. Responskriterier vid PsA.

Responskriterier	Parametrar	Respons
PsARC Psoriatic Arthritis Response Criteria	1. Antal ömma leder (68) 2. Antal svullna leder (66) 3. Läkarens globala skattning (VAS) 4. Patientens globala skattning (VAS)	1) förbättring i fler än två parametrar varav den ena måste vara ett ledindex samt 2) ingen försämring i någon parameter
ACR American College of Rheumatology response criteria 20, 50, 70 (20, 50 resp. 70 % förbättring)	1. Antal ömma leder (68) 2. Antal svullna leder (66) 3. Patientens globala skattning (VAS) 4. Läkarens globala skattning (VAS) 5. Smärt-VAS 6. HAQ (Funktionsindex) 7. SR/CRP	1) förbättring i parameter 1 och 2 samt 2) förbättring i fler än tre av 3–7
ASAS The Assessment in Ankylosing Spondylitis Study Group 20, 40	1. Patientens globala skattning (VAS) 2. Smärt-VAS 3. Sjukdomsaktivitetsindex (BASDAI*) 4. Funktionsindex (BASFI**) 5. SR/CRP	1) 20 % (40 %) eller ≥ 10 (20) enh förbättring i tre parametrar samt 2) ingen försämring i den fjärde
CPDAI Composite disease activity index (24)	1. Ledengagemang (66/68 leders index), HAQ 2. Hudinflammation PASI, DLQI 3. Leeds enthesitis score, HAQ 4. Daktylit score, HAQ 5. Ryggengagemang BASDAI	Sammansatt bedömning av sjukdomsbild och funktion. Responskriterier är under utveckling.

*BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), sjukdomsaktivitetsindex. Skala 0–10.

**BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional index), funktionsindex. Skala 0–10.

Faktaruta 2. CASPAR klassifikationskriterier för psoriasisartrit (PsA)(13).

Inflammatorisk ledsjukdom (perifer, axial eller entesial sjukdomsbild) samt ≥ 3 poäng av följande: (hudpsoriasis vid undersökningstillfället ger 2 poäng, övriga fynd ger en poäng var).

- Vid undersökningstillfället pågående hudpsoriasis, anamnes på egen psoriasis eller familjeanamnes på psoriasis.
- Vid undersökningstillfället typiska nagelförändringar inklusive onykolys, pitting eller hyperkeratos.
- Negativ test för Reumatoid Faktor (RF) med valfri metod, dock ej latex.
- Pågående daktylit, definierad som svullnad av en hel tå/finger eller anamnes på daktylit bedömd av reumatolog.
- Radiologiska förändringar: juxtaarticular bennybildning (ej osteofyter) på slätröntgen av händer och fötter.

Faktaruta 3.

Diagnos	Höginflammatorisk sjukdom	Utvärdering	Utsättning
	Kliniskt (för axial sjukdom t.ex. BASDAI ≥ 4 och för perifer sjukdom multipla artriter/daktyliter) och eventuellt laboriemässigt		
PsA	Axialt →	Anti-TNF α	Vid perifer ledsjukdom: ACR20/50/702
	Perifert	MTX/"Guld"/SSZ/ Leflunomid/Cyklosporin (≥ 1 DMARD ≥ 4 månader)	Vid axial sjukdom: Enl ASAS
	Entesit ¹	Anti-TNF α (± MTX)	Vid axial sjukdom: Om ej BASDAI-reduktion ≥ 50 % och ≥ 2 (0–10-skala)
<p>SSZ: Sulfasalazin, MTX: Metotrexat, ASAS: Assessment in ankylosing spondylitis. Entesit är ej enskild behandlingsindikation, men vägs in i den övriga mätningen av sjukdomsaktivitet. ¹Ledindex vid ACR20 bör innehålla 68 (ömma) respektive 66 (svullna, ej höfter) leder.</p>			

Epidemiologi och kliniska manifestationer

Psoriasisartrit (PsA) klassificeras som en spondylartrit och karakteriseras av synovit, entesit, daktylit och spondylit oftast hos en person med hud- eller nagelpsoriasis (1,2) (Faktaruta 4). Vanligtvis saknar patienter reumatoidfaktor (RF) och anti-CCP-antikroppar (3). PsA har en mångfacetterad sjukdomsbild med varierande sjukdomsuttryck som till exempel mild artrit i enstaka eller ett fåtal leder eller mycket svår, erosiv och destruktiv ledsjukdom i många leder. Den mätbara sjukdomsaktiviteten uttryckt i SR och andra inflammationsmarkörer är inte alltid särskilt framträdande (1). Moll och Wright (1) gjorde 1973 en genomgående kartläggning av sjukdomen med klassificering i fem undergrupper (Faktaruta 5).

Sjukdomsbilden varierar mellan patienter och de kan över tid förändras hos den enskilda patienten med att initialt visa en bild som vid symmetrisk polyartrit, för att senare klassificeras som oligoartrit eller spondylit (4,5). Andra framträdande sjukdomsmanifestationer är daktylit, entesit och tenosynovit (Faktaruta 6). Ur klinisk synpunkt är det mest

praktiskt att skilja mellan mono/oligoartrit och symmetrisk/asymmetrisk polyartrit samt att diagnostisera axial sjukdomsbild. Den kliniska bilden är viktig för ställningstagande till prognos och val av behandlingsstrategi.

Mellan 5 och 40 % av patienter med psoriasis utvecklar någon form av ledengagemang (12). Nya klassifikationskriterier för diagnos PsA, CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) publicerades 2006 (13), (Faktaruta 2). Prevalensen av psoriasis och PsA är ofullständigt känd men skiljer sig mellan olika befolkningsgrupper. I kaukasisk befolkning förekommer PsA hos 10–45 % av patienter med hudpsoriasis. PsA är till skillnad från reumatoid artrit (RA) lika vanlig hos kvinnor som hos män. Debuten sker vanligen mellan 30 och 55 års ålder. Hudengagemanget vid PsA kan variera men de flesta har lindrig hudsjukdom och det finns ingen samvariation mellan hud- och ledsjukdom. Vanligtvis debuterar psoriasis i huden före ledsjukdomen (70–80 %).

Prevalensen av PsA hos barn är okänd men förekomsten är ovanlig. PsA bör dock övervägas hos barn med hudutslag och inflammatoriskt ledengagemang.

Faktaruta 4. Seronegativa spondylartriter (SpA).

Ankyloserande Spondylit (Pelvospondylit, Mb Bechterew)	Inflammatorisk ryggsjukdom.
Psoriasisartrit	Inflammatorisk led/ryggsjukdom associerad med psoriasis.
Reaktiv Artrit	Steril, inflammatorisk led/ryggsjukdom i efterförloppet till infektionssjukdom utanför rörelseapparaten.
Artrit/sacroiliit vid inflammatorisk tarmsjukdom (entreoartrit)	Inflammatorisk led/ryggsjukdom associerad med ulcerös colit, Mb Crohn. (Även tarmåkommor som t.ex. glutenintolerans och obesitas-kirurgiska åtgärder kan öka risken för inflammatorisk led/ryggsjukdom.)
Spondylartrit UNS	Hereditet för någon av övriga sjukdomar i SpA-gruppen samt inflammatoriska led/ryggsymtom utan att dessa kan klassificeras enligt ovan.

Faktaruta 5. Klassificering av psoriasisartrit enligt Moll och Wright 1973 (1).

Distalleartrit	Drabbar omkring 50 % av patienter med PsA. Ovanligt som enda sjukdomssymtom.
Spondylit med eller utan perifer artrit	Drabbar 10–30 % av patienterna. Inflammation i sacroiliaca (SI)-lederna är vanligt, ofta ensidigt, men sjukdomen kan även engagera ryggraden. Symtomen är periodvisa eller kontinuerliga och inskränkt rörlighet i ryggen kan inträda.
Asymmetrisk mono/oligoartrit	Artrit i 1–4 leder, stora eller små, vanligt i nedre extremiteterna.
Symmetrisk polyartrit, bild som vid RA	Mer än hälften av patienterna uppvisar en polyartikulär sjukdomsbild som antingen är symmetrisk eller asymmetrisk. Ledsjukdomen börjar ofta i små leder i händer eller fötter.
Artritis mutilans	Erosiv, destruktiv artrit, vanligen i fingrar och tår med total ledförstörelse, benförlust och falangförkortning. Är sällsynt och återfinns som ett tecken på aggressiv sjukdomsbild, företrädesvis vid polyartritsjukdom.

Faktaruta 6. Övriga manifestationer vid PsA.

Entesit	Inflammation i ligament eller muskelfäste/senas infäste i skelett. Vanliga lokaler är bäcken, trochanter major, patella, akillessenans fäste, plantarfascians fästen, armbåge, axel samt kotpelaren (6).
Daktylit (korvfinger/-tå)	Svullnad av en hel tå eller ett finger kan förekomma i både akut och kronisk form (7). Ultraljudsundersökningar har visat att daktylit är ett uttryck för en samtidig artrit, tenosynovit och/eller entesit. Daktylit kan ge upphov till en kronisk bild med kvarstående svullnad och rörelseinskränkning.
Tenosynovit	Tenosynovit kan drabba flertalet lokaler som t.ex. flexor- och extensorsenor i händer, tibialis posterior samt peroneussenor i fötter (8).
Extraartikulära manifestationer	Främre uveit och inflammatorisk tarmsjukdom i likhet med övriga sjukdomar i SpA-gruppen (9). Unilateralt ödem. Svullnad av en hel hand eller arm förekommer som inflammatoriskt delsymtom (10). Lungalveolit, aorta- samt mitralisinsufficiens har beskrivits vid PsA (9). Njurengagemang inklusive mikroalbuminuri, β 2-mikroglobulinemi, nedsatt filtration (11) samt amyloidosis med njurengagemang.

Etiopatogenes

Genetiska, immunologiska, vaskulära och miljöfaktorer anses ha betydelse för etiologi, sjukdomsuttryck och prognos för PsA. I likhet med flertalet andra immunologiska sjukdomar anses PsA ha polygenetisk bakgrund. Det hittills mest undersökta området är MHC-regionen (major histocompatibility complex) på kromosom 6 där flera HLA-antigen har visat association till psoriasis med eller utan ledsjukdom och där till exempel HLA-Cw*0602 är associerat till tidig sjukdomsdebut. HLA-B27 har betydelse för immunsvaret vid sjukdomar inom SpA-gruppen och viss överrepresentation ses vid PsA, men samvarierar i första hand med axiell engagemang (14).

T-lymfocyter har en viktig funktion i patogenes vid både psoriasis och PsA (15). I synovialvätska och synovialvävnad hos patienter med PsA ses dominans av CD8+ celler vilket bedöms vara en indikation för att immunsvaret är ett MHC-klass I-medierat cellulärt immunsvaret med cytotoxiska T-lymfocyter som effektorceller (16). Aktiverade T-lymfocyter frisätter cytokiner, och den cytokinprofil som ses vid PsA är ökad frisättning av interleukin (IL)-1, IL-2, interferon (IFN)- γ , TNF- α och IL-10. En överproduktion av IL-23 i psoriasisplaque orsakar en stimulering av Th17-positiva T-celler och frisättande av IL17, TNF, IL21, 22. Dessa cytokiner kan vara av patogenetisk betydelse även vid PsA (17).

Vid PsA ses ökad vaskularisering och fibros i synovialvävnaden i jämförelse med friska samt patienter med RA. Synovialförändringarna domineras av ökat antal blodkärl och de vaskulära förändringarna som ses är svullnad av endotel, infiltration av inflammatoriska celler (lymfocyter), uttalad förtjockning av kärilväggen, fibros samt dilaterade och slingriga blodkärl (18).

Miljöfaktorer har sannolikt betydelse för sjukdomsutvecklingen. Utveckling av psoriasis i områden där huden tidigare utsatts för skada (Köbnerfenomen) är tidigare känt, men det finns en liten studie som visat att trauma kan utlösa artrit hos psoriasispatienter (19) och att det bland PsA är vanligare med trauma mot en led som utlösande orsak än vid RA. Utsöndring av neuropeptider som stimulerar synovialmembranet med påföljande hypervaskularisering är möjlig orsak. Infektioner av olika art anses ha betydelse för sjukdomar inom SpA-gruppen där superantigenmodeller samt korsreaktivitet har diskuterats.

Prognos

Prognosen vid psoriasisartrit är till stor del relaterad till den inflammatoriska aktiviteten. Mono/oligoartrit, utan laboratoriemässig inflammatorisk aktivitet har relativt god prognos. Vid genomgång av insamlade data i Svenska Psoriasisartritregistret (5) noteras att cirka 25 % av patienterna med nydebuterad PsA uppnått remission, med eller utan antireumatisk behandling, efter två år. Polyartikulär sjukdomsbild, förhöjda laboratoriemässiga, inflammatoriska parametrar (SR, CRP), dålig effekt av COX-hämmare och påvisade röntgenologiska, destruktiva förändringar har sämst prognos med stor risk för leddestruktion och handikapp (20). Mer än hälften av engagerade leder får kvarstående destruktion och/eller funktionsinskränkning (21).

Farmakologisk behandling

Vid symtom från rörelseapparaten hos patienter med psoriasis bör utredning i första hand inriktas på att utesluta eller verifiera inflammatoriskt led/ryggengagemang. Tidig diagnos och aktiv behandling är viktigt för att minska risken för svåra komplikationer i form av ledförstörelse och rörelsehandikapp. Behandling av PsA skall alltid beakta både hud- och ledengagemang trots avsaknad av korrelation mellan grad av hud- och ledaktivitet.

Behandling av smärta och värk

Värk, rörelse- och belastningssmärter, ömhet över leder och muskelfästen utan misstanke om artrit eller entesit, behandlas med lättare analgetika eller COX-hämmare om inte kontraindikation finns. Röntgen av påverkade leder bör genomföras för att utesluta erosiv sjukdom. Vid otillräcklig effekt kan medelstarka analgetika eller fysikaliska behandlingsalternativ övervägas (till exempel akupunktur, ultraljud, TENS). Antireumatiska läkemedel (se nedan) har ingen effekt vid dessa tillstånd (22).

Behandling vid inflammatoriska led- och ryggsymtom

COX-hämmare, analgetika

Det finns endast ett fåtal, små studier som undersökt behandlingseffekten av NSAID vid psoriasisartrit men lång och god klinisk erfarenhet ger stöd för behandlingen.

I första hand ges icke-selektiva COX-hämmare, om inte kontraindikationer finns. De ger ofta betydande lindring av värk/smärta och stelhet och deras antiinflammatoriska effekt kan ge tillräcklig sjukdomskontroll (22,23). Observera dock att NSAID troligen inte påverkar förloppet av sjukdomen. Behandlingen bör fortgå tillräckligt länge för att en ordentlig behandlingseffekt ska kunna göras (flera veckor). Olika alternativa preparat inom gruppen kan provas. COX-2-hämmare har inte bättre effekt och kan användas vid kontraindikation för icke-selektiva COX-hämmare. COX-hämmare skall ges med försiktighet till patienter med kardiovaskulära riskfaktorer, mag-tarmblödningar, nedsatt njurfunktion, äldre patienter samt vid långtidsbehandling. Analgetika har viss smärtstillande effekt men motverkar inte stelhet, ges istället för COX-hämmare eller som komplement.

Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARD)

Traditionella antireumatiska läkemedel, DMARD, som ges vid behandling vid RA har inte studerats i samma utsträckning och med samma noggrannhet vid PsA. Detta har flera olika orsaker där tidigare frånvaro av validerade diagnos- och klassifikationskriterier och sjukdomens mångfacetterade bild har gjort det svårt att säkerställa behandlingseffekten vid olika sjukdomsuttryck. Responskriterier har diskuterats först under senare år men tills vidare används American College of Rheumatology (ACR) responskriterier som är validerade för RA och inte PsA eller Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), validerade för PsA, för bedömning av behandlingseffekt vid perifer sjukdom och responskriterier enligt The Assessment in Ankylosing Spondylitis Study Group

(ASAS) för bedömning av axial sjukdom (Faktaruta 1). För närvarande finns rekommendationer om ett nytt sammansatt utvärderingsmått för PsA där även huden bedöms (24). De läkemedelsstudier som har gjorts har i flertalet fall dessutom inte varit tillfredsställande med avseende på bland annat studiepopulationernas storlek, poweranalyser och adekvata läkemedelsdoser med undantag av en senare studie med leflunomid (25,26). Flertalet av preparaten har visat marginell/måttlig eller ingen effekt på led- och/eller hudsymtom (Faktaruta 7).

I klinisk verksamhet har ändå behandlingsförsök gjorts med olika DMARD med stöd av erfarenhet från behandling vid RA samt empirisk erfarenhet. Behandlingseffekt ses framför allt hos patienter med perifera artriter och företrädesvis används metotrexat, cyclosporin A, sulfasalazin och leflunomid. Effekten vid entesit, sacroiliit och övrigt ryggengagemang är obetydlig med nuvarande kunskap (27).

Metotrexat och cyklosporin A

Se under avsnitt om systembehandling med dessa preparat.

Sulfasalazin

Sulfasalazin absorberas intakt till viss del i tarmkanalen och den större delen sönderdelas i kolon till sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra som därefter absorberas. Sulfasalazin och sulfapyridin är de komponenter som medierar den huvudsakliga antiinflammatoriska effekten genom hämning av produktion av inflammatoriska cytokiner. Vanliga biverkningar är illamående, huvudvärk diarré som ofta är övergående och dosberoende. Ovanliga, allvarliga bieffekter är leverpåverkan och snabbt påkommen benmärgspåverkan med neutropeni och, i sällsynta fall, agranulocytos. Vid tidigt utsättande av läkemedlet har dessa tillstånd god prognos. Sulfasalazin ges vanligen som enterotablett, 500 mg, 4–6 tabletter dagligen uppdelat i två doser. För att minska risken för illamående eller huvudvärk startas behandlingen med fördel i upptrappande dos över några veckor. Sulfasalazin är kontraindicerat till patienter med överkänslighet mot salicylsyra och sulfonamider. Kontroller av främst leverenzymers samt blodbild skall göras regelbundet, i början av behandlingen med 1–2 veckors intervall, senare med 1–3 månaders intervall (Faktaruta 7).

Leflunomid

Den aktiva metaboliten av leflunomid, teriflunomid, hämmar syntesen av pyrimidin genom selektiv hämning av enzymet dihydro-orotas dehydrogenas. Aktiverade lymfocyter kräver en stor pyrimidinpool varför läkemedlet hämmar aktivering av både B- och T-celler som är viktig underliggande patofysiogenes vid psoriasis och PsA. Leflunomid intas i tablettform, 10–20 mg dagligen. Biverkningar som leverpåverkan, förhöjt blodtryck och benmärgshämning har noterats. Halveringstiden är mycket lång och vid svåra biverkningar kan därför forcerad elimination (wash-out) krävas. Läkemedlet kan ge fosterskador och skall därför inte ges till gravida och säker antikonception krävs under hela behandlingsperioden samt två år efter utsättande. Den be-

handlingsfria perioden innan graviditet påbörjas kan kortas till cirka två månader efter wash-out (Faktaruta 7).

Övriga läkemedel

Klorokin/hydroxyklorokin (28), *colchicine* (29,30), *retinoider* (31)

För dessa läkemedel finns endast äldre, ofta små studier eller pilotstudier med ingen eller osäker effekt på ledengagemang vid PsA. Hydroxyklorokin används ibland som komplement till metotrexatbehandling eller där annan behandling är kontraindicerad. Vissa studier har ingett misstanke om uppblossande hudpsoriasis vid behandling med klorokinpreparat men nyare studier på nu aktuella läkemedel inom gruppen saknas (Faktaruta 7).

Steroidbehandling

Lokala steroidinjektioner ges vid entesiter, tenosynoviter, tendinitter och artriter.

Försiktighet bör iaktas vid ordination av *systemisk steroidbehandling*. Detta bör bara ges undantagsvis vid hög inflammatorisk sjukdomsaktivitet med höga laboratoriemässiga parametrar, polyartritsjukdom och allmänpåverkan. Risken för recidiv och uppblossande hudpsoriasis vid utsättning av systemisk behandling skall beaktas (50). Liknande effekt vid lokal injektionsbehandling har inte studerats men subkutan injektion av dexametason har rapporterats som utlösande orsak vid akut, generaliserad pustulos (51).

Biologiska läkemedel

De senaste årens kunskap om behandling med mer riktade läkemedel har kraftigt förbättrat möjligheterna till behandling vid PsA. De nya biologiska läkemedlen initierades för behandling vid aktiv RA men har visat sig ha mycket god effekt även vid PsA, både vid perifer och vid axial sjukdomsbild. Det finns för närvarande fyra biologiska läkemedel för behandling av PsA. Alla har blockerade effekt genom att binda till TNF α -molekylen och på så sätt göra den inaktiv. Ytterligare läkemedel finns under prövning.

De fyra TNF α -hämmarna för behandling av PsA är golimumab, infliximab, etanercept och adalimumab. De är alla dokumenterade med randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade studier, vanligen utförda som multicenterstudier. Studierna är vanligen likartat designade med ≥ 3 ömma och svullna leder och pågående hudengagemang. Under senaste året har data visats rörande röntgenförändringar vid behandling med TNF α -hämmare vs. behandling med metotrexat/placebo.

Infliximab är en chimär, monoklonal antikropp som ges som intravenös infusion vanligtvis var åttonde vecka, 5 mg/kg kroppsvikt. Studier visar signifikant respons vecka 14 och vecka 24 (52–54). Vid vecka 24 noteras respons ($p < 0,001$) enligt ACR20 (54 % vs. 16 % i placebogruppen), ACR50 (41 % vs. 4 %), ACR70 (27 % vs. 2 %), PsARC (70 % vs. 32 %) och PASI75 (60 % vs. 1 %), (53). Signifikant effekt visas även på symtom som daktylit ($p = 0,001$) och entesit ($p = 0,002$), (53). God effekt kvarstår efter 50 veckor (55).

Forts sid 35.

Faktabruta 7. Behandlingseffekter med traditionella DMARD vid PsA.

DMARD	Studiedesign	Effekt Artrit	Effekt Hud
Sulfasalazin (Salazopyrin)		Marginell effekt	Ingen effekt
Clegg D, et al. (32)	221 pat, db, random, pk, 36 v	Patientens globala skattning, $p < 0,05$	
Övriga studier (33–36) Ravindran V (26)	30–120 pat, random, db, pk,	Morgonstelhet, antal ömma leder, global- och smärtscore	
Metotrexat		Oklar effekt	Viss effekt
Willkens RF, et al. (37)	21 pat, random, db, pk, hög-lågdos	Signifikant förbättring endast i läkarens globala skattning	Förbättring av hudutbredning
Övriga (38–40)	21–40 pat, öppen/db, random/icke random	Signifikant reduktion i antal ömma leder, led rörlighet, SR	
Scarpa R (41)	35 pat, random, NSAID/MTX mot NSAID o MTX	Signifikant förbättring av ömma och svullna leder	
Ceponis A (42)	Konsensus		
Cyklosporin A		Marginell effekt	God effekt
Salvarani C, et al. (43)	Multicenter, random, öppen, jmf. cyklosporin.sulfasalazin-symt. behandling, 99 pat, 24 v	Signifikant förbättring med cyklosporin enligt ACR20 ($p < 0,05$) jmf symt. beh. Färre sullen och ömma leder ($p < 0,05$). Sulfasalazin signifikant lägre SR jmf. symt. beh. ($p = 0,02$)	Cyklosporin förbättrar PASI jmf. sulfasalazin ($p = 0,01$) och symt. beh. ($p = 0,001$). Sulfasalazin bättre PASI jmf. symt. beh. ($p = 0,004$)
Övriga (44,45)	Mkt små (8 pat vardera), öppna, ej pc		
Intramuskulärt guld		Marginell effekt	Ingen effekt
Palit J, et al. (46)	Db, random, pk	Signifikant förbättring Ritchies index, VAS smärta, SR intra-muskulärt guld jmf. placebo	
Övriga (47,48)	Små studier, kontrollerad/okontrollerad	Ingen effekt	
Azatioprin		Oklar effekt	Ingen effekt
Levy J, et al. (49)	13 pat, okontrollerad	11 patienter visade förbättring i leder	
Palit J, et al. (46)	Se under intramuskulärt guld	Ingen förbättring jmf. med placebo	
Leflunomid		God effekt	Viss effekt
Kaltwasser JP, et al. (25,26)	188 pat, db, random, pk, 6 m	PsARC 59 % vs 30 % i placebogrupp ACR20 36,3 % vs 20 %	PASI förbättring, median 23,8 %, 24 % v 0 % i placebogrupp

Db = dubbelblind, random = randomiserad, pk = placebo kontrollerad, v = vecka, m = månad

Biologiska läkemedel, forts.

Röntgendata visar även signifikant minskad röntgenprogress i den TNF α -behandlade gruppen jämfört med placebo (56).

Etanercept är en löslig receptor. Vid psoriasisartrit ges vanligen samma dos som vid RA, det vill säga 25 mg subkutan två gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka. I en studie på 60 patienter (57) och en senare studie på 205 patienter (58) visades signifikant förbättring i de etanerceptbehandlade grupperna jämfört med placebo. Efter 24 veckor var ACR20 signifikant bättre för den behandlade gruppen jämfört med placebo (59 % vs. 15 %, $p < 0,0001$), PsARC (70 % vs. 23 %) och PASI75 visar 23 % vs. 3 %, ($p = 0,001$) (58). Röntgenstudier visar även här lägre röntgenprogress jämfört med placebo (58,59). Dosresponsstudier pågår.

Adalimumab är en human anti-TNF monoklonal antikropp som administreras subkutan, 40 mg varannan vecka. Studier visar signifikant respons enligt ACR20, 50 och 70 samt PASI 75 (60–62). I en av de större studierna med 315 patienter, visas respons efter 24 veckor ($p < 0,001$) enligt ACR20 (57 % vs. 15 % i placebogruppen), ACR50 (39 % vs. 6 %), ACR70 (23 % vs. 1 %), PASI75 (59 % vs. 1 %), PASI 90 (42 % vs. 0 %) samt förhindrande av röntgenprogress hos patienter med PsA (62). Vid behandling med Adalimumab har jämförelse gjorts med och utan samtidig behandling med MTX och ingen skillnad ses i effekt (63).

Golimumab är en human monoklonal antikropp som bildar stabila komplex med de lösliga och transmembrana bioaktiva formerna av humant TNF- α . Hos 405 patienter med aktiv PsA (> 3 svullna leder och > 3 ömmande leder) erhöles en signifikant förbättring efter 24 veckor enligt ACR20 (52 % vs. 12 % i placebogruppen), ACR50 (32 % vs. 4 %), ACR70 (19 % vs. 1 %) och PASI75 (56 % vs. 1 %). Svaren i de golimumabbehandlade grupperna med eller utan MTX var likvärdiga (64,65).

Övriga biologiska läkemedel

En studie visar på en måttlig effekt av abatacept (låg evidensstyrka) hos patienter med psoriasisartrit som inte svarat på TNF α -hämmare (66). Ett annat biologiskt läkemedel, ustekinumab, har visat sig ha bättre effekt än etanercept vid hudsjukdomen psoriasis (67), men data saknas ännu vad gäller effekten på psoriasisartrit (vetenskaplig evidens saknas). Inget av dessa preparat kan för närvarande rekommenderas som behandling vid psoriasisartrit.

Säkerhet, uppföljning, kontroller

All behandling med DMARD innebär risk för biverkningar på vitala funktioner. Behandlingen kräver därför upparbetad, organiserad och regelbunden uppföljning av leverfunktion, blodbild, njurfunktion, blodtryck utifrån de biverkningsprofiler som respektive läkemedel uppvisar. Biverkningar i samband med TNF α -hämmare skiljer sig inte från övriga indikationer. Se i övrigt avsnittet om uppföljning.

Graviditet

Sjukdomsaktiviteten kan variera under graviditet från att vissa blir bättre i sin sjukdom, andra blir sämre. Inför graviditet skall dock sjukdomen vara så lågaktiv som möjligt. Vissa läkemedel kan vid behov användas i början eller under hela graviditeten (prednisolon, sulfasalazin, azatioprin, cyklosporin A). Tillräcklig kunskap finns ännu inte för hur TNF-blockad skall ges i samband med graviditet. Erfarenhet finns av genomgångna graviditeter under pågående behandling vilket har gått bra utan teratogena eller andra effekter på barnet. Seneffekter går inte att uttala sig om. Behandling under graviditet sker i samråd mellan mödravården och reumatologisk enhet.

Behandling av barn

Barn med svår, aggressiv, destruktiv sjukdom kan behandlas med flertalet av DMARD och även TNF α -hämmare. Ställningstagande till behandling sker i varje enskilt fall.

Behandlingsriktlinjer

Svensk Reumatologisk Förening har utarbetat riktlinjer för behandling vid PsA (reviderade 2011).

http://www.svenskreumatologi.se/Riktlinjer/SRF_riktlinjer_Spondylartriter_2010_total.pdf

Riktlinjerna grundar sig på resultat av de studier som finns publicerade samt klinisk, nationell och internationell, erfarenhet. Internationella riktlinjer finns under utarbetande.

A. Lågaktiv, mild sjukdomsbild

COX-hämmare, analgetika, lokala steroidinjektioner vid perifer sjukdom.

B. Höginflammatorisk sjukdomsbild

(Laboratiemässig samt klinisk bedömning: SR/CRP, VAS patientens globala skattning, VAS smärtskattning, artrit/daktylit, BASDAI/BASFI ≥ 4 vid axial sjukdom) (Faktaruta 1).

1. Som ovan.
2. Traditionellt DMARD; metotrexat, sulfasalazin leflunomid eller cyclosporin A.

Vid behandlingssvikt på COX-hämmare och lokala steroidinjektioner samt behandlingssvikt på minst ett DMARD-preparat (minst tre månader vardera) övervägs behandling med TNF α -hämmare.

Entesit är vanligtvis ingen enskild behandlingsindikation men vägs in i den övriga bedömningen av sjukdomsaktivitet.

Utvärdering

Utvärdering av svaret vid behandling av TNF α -hämmare baserar sig på ACR20 eller PsARC vid perifer sjukdomsbild. Vid axial sjukdom görs utvärdering av BASDAI (reduktion ≥ 50 % eller ≥ 2). Responskriterier enligt ASAS (Faktaruta 2) kan också användas. I de fall där patienten inte kan betraktas som responder efter tre månader utsätts behandlingen.

Referenser

1. Moll JMH and Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55–78.
2. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218–27.
3. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with and without manifestation of joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006;65:398–400.
4. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis-DIP or not DIP revisited. *Rheumatol* 2003;42:1469–76.
5. Lindqvist U, Alenius G-M, Husmark T, Theander E, Holmström G. For the Psoriatic Arthritis Group of the Swedish Society for Rheumatology. The Swedish early psoriatic arthritis register: two-year follow up. A comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:668–73.
6. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and reference to the spondylarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:57–70.
7. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis, implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1008;28:41–7.
8. Taylor WS. Assessment of outcome in psoriatic arthritis. *Curr Op Rheumatol* 2004;16:350–6.
9. Espinoza LR, Cuéllar ML. Psoriatic arthritis and spondylitis: a clinical approach. In: *The Spondylarthritides*. Calin A and Taurog D, editors. Oxford University Press 1998;97–112.
10. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:291–6.
11. Alenius GM, Stegmayr BG, Dahlqvist RR. Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:271–4.
12. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:441–7.
13. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73.
14. Gladman DD, Anhorn KAB, Schachter RK and Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586–92.
15. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, et al. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today* 1995;16:145–9.
16. Costello PJ, Bresnihan B, O’Farely C, et al.: Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1117–24.
17. Blauvelt A. T-helper cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008;128:1064–7.
18. Reece RJ, Canete JD, Parsons MJ, et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1481–4.
19. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, Fagiolo U, Rizzi E, Rossini P and Todesco S. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: A study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:277–81.
20. Gladman DD, Shuckett R, Russel ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA) – An analysis of 220 Patients. *Quart J Med* 1987;62:127–41.
21. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22:675–9.
22. Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Bailliere’s Clin Rheumatol* 1994;8:483–98.
23. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*. 2009;22:40–55.
24. Mumtaz A, Gallagher Ph, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):272–7.
25. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939–50.
26. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systemic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855–9
27. Clegg DO, Reda, DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: A Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325–9.
28. Gladman DD, Blade R, Brubacher B, et al. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1724–6.
29. Seideman P, Fjellner B, Johannesson A. Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Rheumatol* 1987;14:777–9.
30. McKendry RJ, Kraag G, Seigel S, et al. Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:826–8.
31. Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:789–91.
32. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013–20
33. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis; a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995;22:894–8.
34. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618–27.
35. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ. The use of sulphasalazine in psoriatic arthritis, a randomized multicentre placebo controlled trial. *Br J Rheumatol* 1996;35:664–8.
36. Goupille P, Kuntz J, Tebi J, et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis; a randomized multicentre placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35:664–8.
37. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376–81.
38. Black RL, O’Brien WM, VanScott EJ, et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743–7.
39. Espinosa LR, Zakraoui L, Espinosa CG, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992;19:872–7.
40. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thoren JC, et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995;22:241–5.
41. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, et al. The effectiveness of a traditional therapeutic approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomized 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008;27:823–6.
42. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:132–7.
43. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2274–82.
44. Steinsson K, Jonsdottir I, Valdimarsson H. Cyclosporin A in psoriatic arthritis: an open study. *Ann Rheum Dis* 1990;49:603–6.
45. Mazzanti G, Colini L, De Sabbata G, et al. Methotrexate and cyclosporine combined therapy in severe psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25:228.
46. Palit J, Hill J, Capell HA, et al. A multicentre doubleblind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 2000;27:280–3.
47. Mader R, Gladman DD, Long J, et al. Does injectable gold retard radiologic evidence of joint damage in psoriatic arthritis? *Clin Invest Med* 1995;18:139–43.
48. Lacaille D, Stein HB, Raboud J, et al. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol* 2000;27:1922–7.
49. Levy J, Paulus HE, Barnett EV, et al. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972;15:116–7.
50. Griffiths CE. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis *Br J Rheumatol* 1994;8:483–98
51. Demitsu T, Kosuge A, Yamada T, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by dexamethasone injection. *Dermatology* 1996;193:56–8.
52. Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF alpha monoclonal antibody, in patients with active spondylarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002;61:207–12.
53. Kavanaugh A, Kreuger G, de Vlam K, et al. Infliximab improves arthritis and psoriasis in patients with active polyarticular psoriatic arthritis: results of the IMPACT II trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 1):402.

54. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150–7.
55. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of Infliximab Therapy for Dermatologic and Articular Manifestations of Psoriatic Arthritis. Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227–36.
56. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman DD, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): Results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1038–43.
57. Mease PJ, Goffe BS, Mets J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:385–90.
58. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264–72.
59. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued Inhibition of Radiographic Progression in Patients with Psoriatic Arthritis Following 2 Years of Treatment with Etanercept. *J Rheumatol* 2006; [Epub ahead of print].
60. Ritchlin C, Anandarajaha A, Totterman S, et al. Preliminary data from a study of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 1):403.
61. Mease P, Gladman D, Ritchlin C, et al. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase III study. *Arthritis Rheum* 2004;50:4097.
62. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderate to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279–89.
63. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for longterm treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:476–88.
64. Hutas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNF alpha. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10:393–406.
65. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human TNF-alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: 24-week efficacy and safety results of the randomised, placebo-controlled, GO-REVEAL study. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2555.
66. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. [Head of print]. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(4):939–48.
67. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;14;362(2):118–28.

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på
www.lakemedelsverket.se



Traditionell systembehandling – metotrexat, retinoider, ciklosporin och PUVA

Ingela Flytström

Sammanfattning

Traditionella systembehandlingar är fortfarande av stor betydelse, trots utvecklingen av nya biologiska läkemedelsbehandlingar. Metotrexat är kostnadseffektivt och förstahandsval när systembehandling övervägs. I många fall används metotrexat som underhållsbehandling och medför då god sjukdomskontroll. På grund av risken att utveckla leverfibros/cirros under metotrexatbehandling, har patienterna tidigare genomgått upprepade leverbiopsier. Efter introduktionen av en non-invasiv mätmetod för att mäta fibrosutveckling, PIIINP, så har behovet av leverbiopsier minskat markant. Tillskott av folsyra under metotrexatbehandling har under många år använts för att minska risken för biverkningar. Huruvida tillskott av folacin medför sämre behandlingseffekt av metotrexat har diskuterats. Acitretin är ett läkemedel med god effekt framför allt vid pustulösa former av psoriasis samt hyperkeratotisk hand- och fotpsoriasis.

För behandling av plackpsoriasis har acitretin en måttlig effekt men ökar i kombination med UVB eller PUVA. Acitretin är ett bra alternativ till de patienter där immunosuppressiv behandling är kontraindicerad, exempelvis vid risk för infektioner eller cancersjukdom. Ciklosporin är en effektiv behandling men på grund av risk för njurskada bör den användas i enstaka eller intermittenta korta behandlingsperioder utom i de svåraste fallen. Efter introduktionen av de biologiska behandlingarna har behovet av ciklosporin minskat, men har fortfarande en plats när man vill uppnå en snabb behandlingseffekt, eller som en överbryggande behandling mellan andra läkemedelsbehandlingar. Peroral PUVA är en effektiv behandling med lång remissionstid. På grund av risken att utveckla hudcancer har användningen minskat, men kan övervägas i särskilda fall. Antalet PUVA-behandlingar är begränsat till maximalt 150–200 under en livstid.

Metotrexat

Metotrexat är en folsyreantagonist med immunosuppressiv och cytostatisk effekt och har använts för behandling av psoriasis sedan 1950-talet. Metotrexat hämmar omvandlingen av folsyra till tetrahydrofolsyra genom att föreningen har större affinitet till enzymet dihydrofolatreduktas än det naturliga substratet folsyra, och därmed hämmas DNA-syntes och cellnybildning. I låga doser har metotrexat anti-inflammatorisk effekt.

Metotrexat har god effekt vid behandling av plackpsoriasis, erythrodermi och pustulös psoriasis, och administreras som en engångsdos per vecka antingen peroralt eller som injektion. Vid studier av reumatoid artrit visas att injektionsbehandling ökar biotillgängligheten och effekten (1,2) och kan även minska risken för gastrointestinala biverkningar.

Behandlingseffekt

Fyra RCT (randomized controlled trials) avseende metotrexat finns beskrivna (Tabell I). Tre av studierna jämför metotrexat med ciklosporin (3,4,5). En studie var dock mycket liten, patientpopulationen heterogen och metotrexatdoserna mycket höga (5). En studie jämför metotrexat, adalimumab och placebo (6). I Tabell II redovisas tre RCT med metotrexat i kombination med annan behandling. I en liten studie, jämförs kombinationen metotrexat + smalbands-UVB (7), i en annan studie metotrexat + PUVA (8) och i den tredje studien metotrexat + etanercept (9). Metotrexat och PUVA är en effektiv kombination men kan innebära ökad risk för hudcancer (10).

Säkerhet

Levertoxicitet

Vid metotrexatbehandling finns risk att utveckla leverfibros/cirros och psoriasispatienter med diabetes mellitus, obesitas och signifikant alkoholkonsumtion löper särskilt hög risk (11,12). Leverskada kan förekomma även vid normala nivåer av leverenzymen. Upprepade leverbiopsier har tidigare varit standardmetod för att upptäcka fibros/cirros. Nyttan med regelbundna leverbiopsier har ifrågasatts dels genom ökad användning av non-invasiva mätmetoder som PIIINP (type III procollagen amino terminal propeptide) och dels på grund av rapporter om minskad förekomst av metotrexatinducerad fibros/cirrhos (13). Risken att missa en signifikant fibros hos patienter med upprepade normala PIIINP-värden är extremt låg (14). Kvarstående förhöjda PIIINP-värden talar dock för en signifikant risk för leverfibros, och leverbiopsi bör då utföras. PIIINP är inte organspecifikt och växande individer samt vissa patienter med artrit kan ha förhöjda värden, och där rekommenderas leverbiopsier (14). Vid en konsensuskonferens diskuterades monitorering vid metotrexatbehandling (15). Regelbundna kontroller av PIIINP rekommenderas i europeiska, brittiska och tyska guidelines (16,17,18). I USA rekommenderas som tidigare rutinmässigt upprepade leverbiopsier (19). Andra non-invasiva undersökningar för att mäta fibros är transient elastografi (Fibroscan) (20) och FibroTest (21). Fibroscan mäter leverns elasticitet med hjälp av ultraljud. FibroTest är ett biokemiskt fibrosindex som består av fem serummarkörer korrelerade till ålder och kön. I en översiktsartikel föreslås kombination av Fibroscan och FibroTest tillsammans med PIIINP som den idealiska metoden att monitorera levertoxicitet hos metotrexatbehandlade psoriasispatienter (22).

Folsyratillskott

Tillägg av folsyra under metotrexatbehandling har använts under många år för att minska risken för levertoxicitet, benmärgssuppression och gastrointestinala biverkningar. På senare år har diskuterats om behandlingseffekten av metotrexat kan försämrats vid folsyratillägg.

I en systematisk genomgång av metotrexatbehandling vid inflammatoriska sjukdomar visades att tillägg av folacin minskade leverrelaterade biverkningar. Gastrointestinala biverkningar var också färre, men skillnaden var ej statistiskt signifikant. Eventuell påverkan på effekten av metotrexatbehandling kunde inte bedömas eftersom effektmått i de olika studierna var olika (23). I en tolv veckor randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 22 psoriasispatienter fann man att tillägg av 5 mg folsyra dagligen minskade effekten av metotrexat. Inga slutsatser kunde dras avseende biverkningar (24). I en översiktsartikel om folsyratillägg vid metotrexatbehandling hos patienter med reumatoid artrit kom man fram till att folsyra minskar risken för levertoxicitet och gastrointestinala biverkningar utan att påverka den terapeutiska effekten av metotrexat. En högre dos metotrexat kunde dock behövas vid tillägg av folsyra (25). I en 32 veckors öppen studie av 20 psoriasispatienter jämfördes metotrexat och metotrexat + 20 mg folsyra/v. Metotrexat i monoterapi var effektivare än vid tillägg av folsyra. Höga folatnivåer före behandlingsstart kunde medföra att effekten försämrades om metotrexat kombinerades med folsyra (26). Enligt brittiska guidelines föreslås tillägg av 5 mg folsyra en gång i veckan (ej metotrexatdagen) (17), i europeiska guidelines 5 mg folsyra en gång i veckan 24 timmar efter given metotrexatdos (16), i tyska guidelines 5 mg folsyra dagligen utom metotrexatdagen och i amerikanska guidelines 1 mg folsyra dagligen eller 5 mg folsyra tre gånger med tolv timmars mellanrum en dag i veckan med första dosen administrerad tolv timmar efter sista dosen metotrexat (18).

Akuta allvarliga biverkningar

Benmärgssuppression kan uppträda redan efter några dagars behandling. Pneumonit är en annan allvarlig biverkning som kan uppträda när som helst under behandlingen.

Malignitet

En ökad risk att utveckla skivepitelcancer finns hos psoriasispatienter som fått många PUVA-behandlingar före eller samtidigt med metotrexatbehandling (27). Metotrexat kan öka risken för malignt melanom hos patienter med reumatoid artrit (28).

Graviditet och amning

Metotrexat är abortframkallande och teratogent och kontraindicerat under graviditet. Optimalt tidsintervall mellan avbrytande av metotrexatbehandling och graviditet är inte fastställt, men rekommendationer finns att både män och kvinnor undviker konception under behandling och tre månader efter behandlingsslut (29). I en studie med 26 män

med psoriasis som behandlades med metotrexat 25 mg/v i tio veckor, fann man inga ogynnsamma effekter vid undersökning av sperma, testikelhistologi eller aktivitet av spermatogenesis (30). Andra studier har visat att metotrexat kan orsaka reversibel sterilitet (31). I en prospektiv studie publicerad 2011 analyserades utfallet av 42 graviditeter hos 40 män som hade behandlats med metotrexat vid tiden för konception eller tre månader före. Veckodoserna varierade mellan 7,5 mg och 30 mg. Inga kongenitala malformationer observerades vid födelsen. Baserat på dessa resultat och tidigare fallrapporter i litteraturen bedömdes att metotrexatbehandling hos män vid tiden för konception ej skulle medföra någon risk för barnet (32).

Metotrexat är kontraindicerat vid amning.

Barn

Metotrexatbehandling hos barn har främst beskrivits vid generaliserad pustulös psoriasis och erythrodermi (33,34). Rapporter om metotrexatbehandling hos barn är begränsade.

Retinoider

Acitretin är en retinoid, ett syntetiskt A-vitaminderivat, och huvudmetabolit till etretinat, som var den första retinoiden för behandling av psoriasis. Acitretin är betydligt mindre lipofil och har betydligt kortare halveringstid än etretinat, som ackumuleras i fettväv. Acitretin kan dock återomvandlas till etretinat framför allt vid samtidigt intag av alkohol. Acitretin påverkar keratiniseringsprocess, celldifferentiering och cellproliferation i huden samt har en immunomodulerande effekt. Retinoider, syntetiska derivat av vitamin A, har använts i psoriasisbehandlingen sedan 1970-talet, med god effekt vid pustulösa former av psoriasis, hyperkeratotisk hand- och fotpsoriasis samt erythrodermi. Acitretin har en måttlig effekt vid plackpsoriasis men effekten ökar vid kombination med UVB eller PUVA. På grund av teratogenicitet ska retinoider undvikas hos kvinnor i fertil ålder. Acitretin som monoterapi kan övervägas som underhållsbehandling för psoriasispatienter som utvecklat skivepitelcancer (35).

Behandlingseffekt

Fyra RCT jämför acitretin med placebo (36–39). Studierna visar att acitretin är effektivt jämfört med placebo, men studierna var små med många olika doser och med fåtal individer i varje grupp och patientpopulationerna ibland heterogena. Högre doser av acitretin (50–75 mg/dygn) var effektivare än lägre doser. I Tabell I redovisas två studier med acitretin jämfört med etretinat (40,41). Två stora RCT jämför acitretin + kalcipotriol med acitretin (42,43) (Tabell II). Acitretin har en måttlig effekt vid plackpsoriasis men effekten ökar vid kombination med UVB eller PUVA (44–46) (Tabell II). Acitretin i kombination med biologisk behandling kan komma att bli en behandlingsmetod vid svårbehandlad psoriasis (47). En RCT jämför acitretin + etanercept med etanercept. Fastän studien är liten, föreslås att tillägg av acitretin har en etanerceptsparande effekt (48).

Säkerhet**Levertoxicitet**

Övergående, vanligtvis reversibel, ökning av leverenzymerna uppträder hos upp till 15 % av patienterna som behandlas med acitretin (49). Patienter med hög alkoholkonsumtion, diabetes och obesitas löper högre risk.

Blodfetter

Hyperlipidemi är proportionell till dosen av acitretin och normaliseras vanligtvis inom fyra till åtta veckor efter behandlingsstopp. Ökning av triglycerider förekommer hos 20–40 % av patienterna medan hyperkolesterolemi ses hos 10–30 % av patienterna (50).

Skelett

Hyperostos och förkalkning av ligament har beskrivits vid långtidsbehandling (två till fyra år) med etretinat (51). I en annan studie fann man ingen koppling mellan hyperostos och långtidsbehandling med retinoider (52). En ökad risk att utveckla osteoporos vid långtidsbehandling med etretinat finns beskrivet i två små studier (53,54). I en prospektiv studie av 20 patienter behandlade under 3,6 år med acitretin, fann man ingen osteoporos (55). Rutinmässig röntgen behövs ej vid långtidsbehandling med acitretin, men riktad röntgen vid atypisk muskuloskeletal smärta kan vara av värde (56).

Graviditet och amning

Acitretin är teratogent och kontraindicerat vid graviditet. Behandling av fertila kvinnor ska endast ske i undantagsfall och med fullgod antikonception upp till två år efter avslutad behandling. Det finns inga tillgängliga data som indikerar några reproduktionsrisker för män som behandlas med acitretin (57).

Acitretin är kontraindicerat vid amning.

Barn

Acitretinbehandling kan övervägas hos barn med svår pustulös och erytroderm psoriasis (58,59).

Ciklosporin

Ciklosporin är en cyklisk polypeptid som består av elva aminosyror. Ciklosporin hämmar produktion och frisättning av lymfokiner (IL-2, γ -IFN, GM-CSF, IL-3, IL-4, TNF- α med flera) vilket medför en minskad aktivering av T-lymfocyter. Ciklosporin har också en hämmande funktion på antigenpresenterade celler. Ciklosporin introducerades först inom organtransplantation och beskrevs 1979 för behandling av psoriasis. Ciklosporin har god effekt mot psoriasis med snabb remission och kan användas i kort behandlingstid vid uppblossande psoriasis och för att överlappa till annan behandling (exempelvis metotrexat eller biologisk behandling) (19,60).

Behandlingseffekt

Ciklosporin givet i doser 2,5–5 mg/kg/dygn under 12–16 veckor, ledde till en signifikant förbättring av psoriasis för upp till 80–90 % av patienterna (61–63). Effekten av ciklosporin är dosberoende, med kortare tid till remission vid högre doser (61,64). Fyra RCT undersökte effekten av ciklosporin jämfört med placebo, varav två studier redovisas i Tabell I (65,66).

Tre RCT jämförde ciklosporin med metotrexat (3–5).

Säkerhet**Njurtoxicitet**

Ciklosporin är njurtoxiskt, och flest fall av bestående ciklosporinorsakad njurskada uppträder under långtidsbehandling (längre än två år, eller doser mer än 5 mg/kg/dygn) (67,68).

Funktionell njurfunktionsförsämring kan inträffa snabbt efter behandlingsstart. Intermittent behandling kan medföra att njurfunktionen normaliseras mellan behandlingarna och minimerar njurtoxiciteten. Mätning med GFR rekommenderas åtminstone årligen vid längre tids behandling (69). I USA rekommenderas max ett år av ciklosporinbehandling och i Europa två år (19,69).

Hypertoni

I studier finns stor variation gällande nydebuterad hypertoni i samband med ciklosporinbehandling. Studier med korttidsbehandling visar lägre incidens av hypertoni (0 % till 24 %) och den är reversibel vid dosreducering eller insättning av antihypertensiv behandling (70). Kalciumantagonister är förstahandsval.

Malignitet

Ciklosporinbehandlade patienter som tidigare fått höga doser av UV-ljus och speciellt PUVA, har ökad risk att utveckla hudmalignitet, framför allt skivepitelcancer (19,71,72,73).

Graviditet och amning

Vid en metaanalys av 15 studier avseende graviditet under ciklosporinbehandling fann man ingen ökning av missbildningar hos barnen jämfört med normalpopulationen (74). En rapport med 629 graviditeter hos patienter behandlade med ciklosporin visade en högre incidens av för tidigt födda och låg födelsevikt, men ingen ökning av missfall eller missbildningar (75). Ciklosporin kan i särskilda fall användas vid graviditet.

Ciklosporin är kontraindicerat vid amning.

Barn

Ciklosporin kan vara användbart hos barn med psoriasis (76) men inga randomiserade kontrollerade studier hos barn med psoriasis finns. Biverkningsprofilen tycks vara liknande som den för vuxna (77).

PUVA

PUVA (psoralen + UVA 320–400 nm) har använts för behandling av psoriasis sedan 70-talet. Psoralener (furokumariner) förekommer i växter och i kombination med UVA-ljus blir det en synergistisk effekt. För peroralt bruk används främst 8-methoxypsoralen (8-MOP) men även 5-metoxypsoralen (5-MOP). Vid bad-PUVA används 4, 5, 8-trimetylpsoralen (TMP) och på senare tid även 8-MOP. Peroral PUVA är ofta en effektiv behandling med lång remissionstid. På grund av risken för att utveckla hudcancer har användningen minskat, men kan övervägas i särskilda fall. Antalet PUVA-behandlingar är begränsat till maximalt 150–200 under en livstid.

Behandlingseffekt

Två multicenterstudier av peroral 8-MOP PUVA visade att läkning uppnåddes hos 88 % respektive 89 % av patienterna (78,79). Remissionstiden var dubbelt så lång i den amerikanska studien (30 % av patienterna var läkta efter ett år), men de kumulativa UV-doserna var mer än dubbelt så höga (78) jämfört med dem i den europeiska studien (79). I en RCT jämförs PUVA och smalbands-UVB (80) (Tabell I). I Tabell II redovisas två studier med kombination PUVA + acitretin (Re-PUVA) (45,46) och en studie med metotrexat + PUVA (8). Bad-PUVA med TMP visade i en studie läkning hos 85 % av patienterna (81) och i en annan studie med 8-MOP 60–90 % av patienterna (82).

Säkerhet

Malignitet

Den främsta säkerhetsaspekten gällande peroral PUVA-behandling är risken för utveckling av hudcancer. I en svensk multicenterstudie av 4 799 patienter var relativa risken efter i genomsnitt 16 år att utveckla hudcancer 5,6 gånger för män och 3,6 gånger för kvinnor (83).

I en metaanalys av nio studier var incidensen av skivepitelcancer 14 gånger högre hos patienter som utsatts för höga doser än för dem som haft lågdosregim (84). Det finns även ökad risk för basalcancers och malignt melanom (85,86) samt interna maligniteter (87). Risken att utveckla skivepitelcancer anses tiofaldigt ökad efter 200 behandlingar (88). Efter bad-PUVA med TMP påvisades dock ingen riskökning för hudtumörer hos patienter som följts upp till 15 år (87).

Graviditet och amning

Peroral PUVA är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Barn

PUVA-behandling bör inte användas hos barn under tio år (88).

Tabell I. RCT.

Studie	Studiedesign				Resultat			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Heydendael (3) 2003	Metotrexat 15 mg/v n = 44 16 v	Ciklosporin 3 mg/kg/d n = 44 16 v			PASI förbättring (medelvärde) 64 % PASI75 60 %	PASI förbättring (medelvärde) 72 % PASI75 71 %		
Sandhu (5) 2003	Metotrexat 0,5 mg/kg/v (medeldos 27/mg/v) n = 15 12 v	Ciklosporin 3 mg/kg/d n = 15 12 v			PASI förbättring (medelvärde) 98 % PASI75 100 %	PASI förbättring (medelvärde) 85 % PASI75 93 %		
Flytström (4) 2008	Metotrexat 7,5 mg (vb ökning till 15 mg/v) n = 37 12 v	Ciklosporin 3 mg/kg/d (vb ökning till 5 mg/kg/d) n = 31 12 v			PASI förbättring (medelvärde) 58 % PASI75 24 %	PASI förbättring (medelvärde) 72 % PASI75 58 %		
Saurat (6) 2008	Metotrexat 7,5 mg (vb ökning till 25 mg/v) n = 110 16 v	Adalimumab 80 mg sc v 0, sedan 40 mg varannan v n = 108 16 v	Placebo n = 53 16 v		PASI förbättring (medelvärde) 54 % PASI75 36 %	PASI förbättring (medelvärde) 81 % PASI75 80 %	PASI förbättring (medelvärde) 22 % PASI75 19 %	

Tabell I. RCT, forts.

Studie	Studiedesign				Resultat			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Gollnick (40) 1988	Acitretin 10 mg n = 46 8 v	Acitretin 25 mg n = 43 8 v	Acitretin 50 mg n = 43 8 v	Etretinat 50 mg n = 43 8 v	PASI75 25 %	PASI75 22 %	PASI75 23 %	PASI75 36 %
Kragballe (41) 1989	Acitretin 40 mg/d (vb dosjustering) n = 127 12 v	Etretinat 40 mg/d n = 41			PASI förbättring (medelvärde) 76 %	PASI förbättring (medelvärde) 71 %		
Van Joost (66) 1988	Ciklosporin 5,5 mg/kg/d (i medel) i 4 v (härefter öppen fas 8 v) n = 10	Placebo i 4 v, (härefter övergång till ciklosporin i öppen fas 8 v) n = 10			PASI förbättring (medelvärde) efter 4 v 72 % PASI75 efter 4 v 83 %	PASI förbättring (medelvärde) efter 4 v 3 %		
Ellis (65) 1991	Ciklosporin 3 mg/kg/d (vb dosökning efter 8 v) n = 25 16 v	Ciklosporin 5 mg/kg/d (vb dosökning efter 8 v) n = 20 16 v	Ciklosporin 7,5 mg/ kg/d (vb dosökning efter 8 v) n = 15 16 v	Placebo under 8 v, härefter ciklosporin 3 mg/kg/d n = 25 16 v	Global score förbättring (medelvärde) efter 8 v 39 % Läkt eller nästan läkt 36 % Global score förbättring (medelvärde) efter 16 v 61 %	Global score förbättring (medelvärde) efter 8 v 58 % Läkt eller nästan läkt 65 % Global score förbättring (medelvärde) efter 16 v 71 %	Global score förbättring (medelvärde) efter 8 v 71 % Läkt eller nästan läkt 80 % Global score förbättring (medelvärde) efter 16 v 77 %	Global score förbättring (medelvärde) efter 8 v 3 % Läkt eller nästan läkt 0 % Global score förbättring (medelvärde) efter 16 v 59 %
Dayal (80) 2010	PUVA (8-MOP) 2 ggr/v n = 30 12 v eller 75 % förbättring	TL01 2 ggr/v n = 30 12 v eller 75 % förbättring			PASI75 100 % Antal dagar 49	PASI75 100 % Antal dagar 65		

Tabell II. RCT: Behandlingar i kombinationer.

Studie	Studiedesign			Resultat		
	A	B	C	A	B	C
Asawanonda (7) 2006	Metotrexat 15 mg/v + NB-UVB 3 ggr/v efter 3 v n = 11 24 v eller 90 % förbättring	Placebo + NB-UVB efter 3 v n = 13 24 v eller 90 % förbättring		PASI 90 91 %	PASI 90 38 %	
Shehzad (8) 2004	PUVA 4 beh/v n = 20	Metotrexat 10 mg/v n = 20	Metotrexat 10 mg/v + PUVA 4 beh/v n = 20	Genomsnittlig tid 5,5 v för att uppnå 75 % förbättring i PASI	Genomsnittlig tid 8 v för att uppnå 75 % förbättring i PASI	Genomsnittlig tid 2,5 v för att uppnå 75 % för- bättring i PASI
Zachariae (9) 2008	Etanercept + metotrexat 7,5 mg-25 mg/v med nedtrappning och utsättning efter 4 v n = 28 24 v	Etanercept + metotrexat i kombination under hela studien n = 31 24 v		PASI 75 efter 12 v 28 % PASI 75 efter 24 v 32 %	PASI 75 efter 12 v 55 % PASI 75 efter 24 v 70 %	

Tabell II, forts. RCT: Behandlingar i kombinationer.

Studie	Studiedesign			Resultat		
	A	B	C	A	B	C
Kerkhof (42) 1998	Acitretin 20 mg/d, vb ökning till 70 mg/d + calcipotriol x 2 n = 76 12 v	Acitretin 20 mg/d, vb ökning till 70 mg/d + placebo vehikel x 2 n = 59 12 v		Läkt eller nästan läkt (overall assessment) 67 %	Läkt eller nästan läkt (overall assessment) 41 % 12 v	
Rim (43) 2003	Acitretin 10–20 mg/d, vb ökning till 40 mg/d + calcipotriol n = 40 12 v	Acitretin 10–20 mg/d, vb ökning till 40 mg/d n = 20 12 v		Läkt (graderat på beräknat PASI) 40 %	Läkt (graderat på beräknat PASI) 15 %	
Ruzicka (44) 1990	Acitretin 35 mg/d i 4 v, härefter 25 mg/d + UVB 3–5 beh/v n = 40 8 v	Placebo + UVB n = 38 8 v		≥ 75 % förbättring av PSI 60 %	≥ 75 % förbättring av PSI 24 %	
Tanew (45) 1991	Acitretin 1 mg/kg/dygn under 5 dygn. Härefter kombination med PUVA 4 ggr/v n = 30	Placebo under 5 dygn. Härefter kombination med PUVA 4 ggr/v n = 30		≥ 90 % förbättring hos 96 % Lägre kumulativ UVA-dos och färre behandlingar än B	≥ 90 % förbättring hos 80 %	
Özdemir (46) 2008	Acitretin 0,3–0,5 mg/kg/dygn under 1 v följt av kombination med PUVA 3 ggr/v i 8 v n = 30	Acitretin 0,3–0,5 mg/kg/dygn under 1 v följt av kombination med NB-UVB 3 ggr/v i 8 v n = 30		PASI förbättring (medelvärde) 75 % PASI75 63 %	PASI förbättring (medelvärde) 75 % PASI 75 56 %	
Gisondi (48) 2008	Acitretin 0,4 mg/kg/d n = 20 24 v	Etanercept 25 mg x 2/v n = 22 24 v	Acitretin 0,4 mg/kg/d + etanercept 25 mg x 1/v n = 18 24 v	PASI 75 30 % PASI 50 50 % BSA förbättring (medelvärde) 46 %	PASI 75 45 % PASI 50 68 % BSA förbättring (medelvärde) 80 %	PASI 75 44 % PASI 50 67 % BSA förbättring (medelvärde) 78 %

Referenser

- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73–81.
- Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232–4.
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmecr BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658–65.
- Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116–21.
- Sandhu K, Kaur I, Kumar B, et al. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol* 2003;30:458–63.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558–66.
- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1013–8.
- Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc* 2004;54:453–5.
- Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88:495–501.
- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649–61; quiz 62–4.
- Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;46:1111–8.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824–37.
- Aithal GP, Haugk B, Das S, et al. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:391–9.
- Maurice PD, Maddox AJ, Green CA, et al. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005;152:451–8.
- Barker J, Horn E, Lebwohl M, et al. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.

- 16 Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(Suppl 2):1-70.
- 17 Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:924-5.
- 18 Nast A, Kopp IB, Augustin M, et al. [S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(Suppl 2):1-126.
- 19 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.
- 20 de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:58-67.
- 21 Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:22-39.
- 22 Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):12-8.
- 23 Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622-8.
- 24 Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, et al. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1169-4.
- 25 Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:267-71.
- 26 Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:347-55.
- 27 Lindelof B, Sigurgeirsson B. PUVA and cancer: a case-control study. *Br J Dermatol* 1993;129:39-41.
- 28 Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:2205-15.
- 29 Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:306-18.
- 30 El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, et al. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl* 1979;3:177-9.
- 31 Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980;116:215-7.
- 32 Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, et al. Paternal Exposure to Methotrexate and Pregnancy Outcomes. *J Rheumatol* 2011;38(4):628-32.
- 33 Kumar B, Dhar S, Handa S, et al. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1994;11:271-3.
- 34 Dogra S, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate in severe childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2004;21:283-4.
- 35 Lebwohl M, Tannis C, Carrasco D. Acitretin suppression of squamous cell carcinoma: case report and literature review. *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 2):3-6.
- 36 Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, et al. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:655-62.
- 37 Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, et al. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol* 1987;117:333-41.
- 38 Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1088-93.
- 39 Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:681-6.
- 40 Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458-68.
- 41 Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicenter study. *Acta Derm Venereol* 1989;69:35-40.
- 42 van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84-9.
- 43 Rim JH, Park JY, Choe YB, et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:507-10.
- 44 Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1990;126:482-6.
- 45 Tanew A, Guggenbichler A, Honigsmann H, et al. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:682-4.
- 46 Ozdemir M, Engin B, Baysal I, et al. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:589-93.
- 47 Smith EC, Riddle C, Menter MA, et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:514-8.
- 48 Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
- 49 van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* 2006;19:252-63.
- 50 Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* 1988;68:300-5.
- 51 DiGiovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH, et al. Extraplantar tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. *N Engl J Med* 1986;315:1177-82.
- 52 Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, De Boo T, et al. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996;134:71-6.
- 53 DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, et al. Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:1263-7.
- 54 Okada N, Nomura M, Morimoto S, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 1994;21:308-11.
- 55 McMullen EA, McCarron P, Irvine AD, et al. Association between long-term acitretin therapy and osteoporosis: no evidence of increased risk. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:307-9.
- 56 Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;162:952-63.
- 57 Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane)? *Dermatology* 2002;205:105-7.
- 58 Shelnitz LS, Esterly NB, Honig PJ. Etretinate therapy for generalized pustular psoriasis in children. *Arch Dermatol* 1987;123:230-3.
- 59 Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, et al. Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988;5:266-72.
- 60 Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:949-72. Quiz 73-4.
- 61 Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, et al. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:41-7.
- 62 Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
- 63 Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
- 64 Timonen P, Friend D, Abeywickrama K, et al. Efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose-finding studies. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl 36):33-9.
- 65 Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
- 66 Van Joost T, Bos JD, Heule F, et al. Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1988;118:183-90.
- 67 Powles AV, Hardman CM, Porter WM, et al. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:443-9.
- 68 Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:366-75.
- 69 Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(Suppl 67):11-23.
- 70 Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
- 71 van de Kerkhof PC, de Rooij MJ. Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and cyclosporin treatment: response to long-term acitretin maintenance. *Br J Dermatol* 1997;136:275-8.

- 72 Oxholm A, Thomsen K, Menne T. Squamous cell carcinomas in relation to cyclosporin therapy of non malignant skin disorders. *Acta Derm Venereol* 1989;69:89–90.
- 73 Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042–5.
- 74 Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051–5.
- 75 Lamarque V, Leleu MF, Monka C, et al. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 1997;29:2480.
- 76 Perrett CM, Ilchysyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:113–8.
- 77 Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:316–40.
- 78 Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328–35.
- 79 Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, et al. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;1:853–7.
- 80 Dayal S, Jain VK. Comparative evaluation of NBUBV phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:533–7.
- 81 Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol* 1976;56:383–90.
- 82 Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000;142:22–31.
- 83 Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141:108–12.
- 84 Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582–5.
- 85 Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy Follow-up Study*. *Cancer* 1994;73:2759–64.
- 86 Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755–61.
- 87 Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1992;128:1341–4.
- 88 British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:246–55.

Behandling av psoriasis med biologiska läkemedel

Toomas Talmel

Sammanfattning

Biologiska läkemedel är värdefulla nytillskott för behandling av svår psoriasis och psoriasisartrit. Biologiska läkemedel är i de flesta fall mycket effektiva men påverkar också fundamentala delar av vårt immunförsvar och kan ge upphov till allvarliga biverkningar. Biologiska läkemedel ska därför reserveras för behandling av de fall av psoriasis och psoriasisartrit som inte svarar på konventionell behandling och förskrivs av läkare med stor vana och kunskap att behandla dessa tillstånd. Alla biologiska läkemedel har genomgått omfattande och väl genomförda randomiserade och kontrollerade kliniska prövningar innan registrering. TNF α -hämmarna får idag ses som förstahandsalternativ när man överväger insättande av biologisk behandling vid psoriasis. Det finns inga jämförande studier mellan de olika TNF α -hämmarna gällande effekt och biverkningar. Antikropparna (adalimumab och infliximab), som binder både fritt och membranbundet TNF α , verkar ha snabbare insättande effekt än den lösliga receptorn (etanercept), som bara binder fritt TNF α . Vid stabil kronisk plackpsoriasis används ofta adalimumab eller etanercept med ett enklare administrationssätt där patienten själv sköter behandlingen. Antikropparna är ofta förstahandsval vid mycket utbredd psoriasis på grund av snabbt insättande effekt. I särskilt svåra fall, såsom vid generaliserad pustulär psoriasis eller psoriasiserythrodermi, finns fallbeskrivningar med lyckade resultat i första hand med infliximab. Infliximab är också ett bra alternativ där man befärar bristande patientföljsamhet. Etanercept är förstahandsval om man överväger att sätta in ett biologiskt läkemedel vid svår barnpsoriasis då det finns en publicerad studie med den indikationen. Om behov finns av tillägg med något annat systemläkemedel så är erfarenheten störst av kombinationsbehandling med TNF α -hämmare och metotrexat. Ustekinumab, som är en antikropp mot interleukin-12/23, är också ett värdefullt nytillskott med en gynnsam biverkningsprofil efter vad som framkommit i kliniska prövningar, men med begränsad erfarenhet gällande långtidsbiverkningar och effekt på psoriasisartrit. Ustekinumab får därför tills vi vet mera betraktas som ett behandlingsalternativ främst i de fall som inte svarat på TNF α -hämmare eller där behandling med TNF α -hämmare anses mindre lämplig.

Inledning

Biologiska läkemedel för behandling av psoriasis har funnits registrerade i Sverige sedan 2004. Biologiska läkemedel mot psoriasis består av antikroppar eller delar av antikroppar riktade mot celler och/eller signalsubstanser med nyckelfunktioner i immunförsvaret som underhåller psoriasisjukdomen och förhindrar läkning. De ges i injektionsform. Alla biologiska läkemedel har genomgått omfattande och väl

genomförda randomiserade och kontrollerade kliniska prövningar (RCT) innan registrering. Flertalet kontrollerade kliniska prövningar sträcker sig 12–16 veckor efter insatt behandling. Långtidsstudier som sträcker sig längre än sex månader är öppna och patientbortfallet redovisas på olika sätt, vilket gör det svårare att utvärdera och jämföra de olika läkemedlens effekt över en längre tid. Studierna är utförda på plackpsoriasis och vid andra former av psoriasis handlar det i huvudsak om fallbeskrivningar eller små serier av pa-

tienter. Indikationen för insättande av biologiska läkemedel vid psoriasis är behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på, som har kontraindikationer för eller som är intoleranta mot konventionella systemiska behandlingar. Indikationen för insättande av biologiska läkemedel vid psoriasisartrit är behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (så kallad DMARD) varit otillräckligt. Flera internationella och nationella guidelines för behandling av psoriasis med biologiska läkemedel finns publicerade (1,2).

Svår psoriasis är inte helt enkel att definiera. Ett vedertaget sätt att mäta psoriasis svårighetsgrad är med hjälp av PASI, som står för Psoriasis Area and Severity Index (3). PASI tar hänsyn till graden av fjällning, rodnad och tjocklek samt utbredningen av utslagen. PASI skattas av behandlande läkare eller sköterska och kräver en viss vana. PASI tar inte hänsyn till att psoriasis på vissa speciellt utsatta kroppsytor, till exempel ansikte, händer, fötter och genitalia, kan upplevas som betydligt mer funktionsnedsättande och stigmatiserande. Därför är det bra att komplettera PASI med patientens egen upplevelse av psoriasisens svårighetsgrad och som livskvalitetsmått vid olika hudsjukdomar brukar man oftast använda DLQI (Dermatology Life Quality Index) (4). Vid $DLQI \geq 10$ har hudsjukdomen i fråga en mycket stor negativ inverkan på individens livskvalitet och vid $DLQI \leq 5$ anses sjukdomen inte påverka det dagliga livet i någon högre utsträckning. Svår psoriasis brukar ofta definieras som vid $PASI \geq 10$ och $DLQI \geq 10$. Mått på en lyckad behandling brukar i studier ofta anges med PASI 75, vilket innebär att den aktuella behandlingen förbättrat ursprungs-PASI $\geq 75\%$. För att behandlingen av psoriasis ska uppfattas som framgångsrik av patienten bör PASI ha förbättrats med minst 50% och DLQI vara ≤ 5 . Ett förslag till algoritm för praktisk användning av dessa parametrar vid behandling av psoriasis finns utarbetade på ett europeiskt konsensusmöte (5).

Idag finns det tre TNF α -hämmare, adalimumab, etanercept och infliximab, registrerade för behandling av psoriasis och psoriasisartrit. En TNF α -hämmare, golimumab finns registrerad för behandling av enbart psoriasisartrit. Ustekinumab är en antikropp mot interleukin-12 (IL-12) samt interleukin-23 (IL-23) och är registrerad för behandling av enbart psoriasis. Dessutom pågår prövningar med nya läkemedel i både fas 2 och 3, så vi kan förvänta oss flera nya systemiska läkemedel mot psoriasis de närmaste åren. Biologiska läkemedel är effektiva, mycket dyra och påverkar fundamentala delar av vårt immunförsvar. Långtidseffekterna är mindre kända. Även om de nya biologiska läkemedlen ger oss ökade möjligheter att framgångsrikt behandla tidigare terapiresistenta fall, så erbjuder de inte någon permanent bot och man får räkna med att psoriasisens recidiverar om behandlingen avbryts. Nedanstående genomgång kommer att omfatta biologiska läkemedel vid behandling av psoriasis då psoriasisartrit avhandlas i ett separat avsnitt.

TNF α -hämmare

TNF α är ett proinflammatoriskt cytokin som produceras av en rad olika celltyper i vårt immunförsvar och spelar en nyckelroll vid en rad inflammatoriska sjukdomar, inklusive

psoriasis. Infliximab är en chimär human-mus monoklonal antikropp (innehåller cirka 25% musprotein) och adalimumab är en helt human monoklonal antikropp. Båda binder både lösligt och membranbundet TNF α . Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF och binder enbart lösligt TNF α + β . Etanercept och adalimumab ges subkutant, medan infliximab ges intravenöst som infusion. Det finns inga publicerade jämförande kliniska studier mellan de olika TNF α -hämmarna.

Biverkningar

Infektioner

Bland biverkningarna noteras en ökad mottaglighet för infektioner. Allvarliga infektioner med bakterier, svampar, virus eller opportunistiska infektioner såsom listerios och pneumocystis ibland även med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som får TNF α -hämmare. Reaktivering av hepatit B har inträffat hos patienter som är kroniska bärare av hepatit B-virus vilka behandlats med TNF α -hämmare. Tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF α -hämmare. I majoriteten av dessa rapporter var tuberkulosen extrapulmonär och ofta disseminerad. Innan behandling med TNF α -hämmare påbörjas ska alla patienter genomgå screeningundersökningar för tbc där diagnostiken baseras på en sammanvägd bedömning av en strukturerad anamnes avseende ökad risk för tbc-exponering eller tidigare genomgången tbc, röntgen av lungor samt *in vivo*- och *in vitro*-tester för påvisande av immunreaktivitet mot tuberkulosantigen (se avsnittet om tbc-screening och diagnostik). Vid misstänkt/förmodad latent tbc och där aktiv tbc utslutits bör förebyggande behandling ges med i första hand isoniazid i nio månader. Biologisk behandling kan oftast påbörjas en månad efter initiering av förebyggande behandling mot tuberkulos.

Demyeliniserande sjukdom

TNF α -hämmare har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av demyeliniserande sjukdom, multipel skleros inkluderat. Vid neurologiska symtom med misstanke på demyeliniserande tillstånd ska behandlingen avbrytas och neurolog konsulteras. TNF α -hämmare ska inte användas på patienter med anamnes på demyeliniserande sjukdom och med försiktighet hos dem som har en förstegradssläkting med en sådan sjukdom.

Biverkningar vid injektion/infusion

Lokala reaktioner på injektionsstället vid subkutant given behandling är vanligt vilka dock oftast avtar med tiden. Infliximab har förknippats med akuta infusionsrelaterade reaktioner, och ibland även givit anafylaktisk chock och fördröjda överkänslighetsreaktioner.

Maligniteter

Fall av maligniteter, inklusive lymfom, har observerats bland patienter som får TNF α -hämmare men denna händelse är sällsynt. Dessutom finns en ökad bakgrundsrisks hos patienter

med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen. Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom, som har ett mycket aggressivt förlopp, har identifierats hos patienter som behandlats med TNF α -hämmare, ofta då i kombination med andra immunhämmare. Med nuvarande kunskap kan man inte utesluta en ökad risk för utveckling av lymfom eller andra maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF α -hämmare. Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller hos dem som fortsätter med behandling efter utvecklande av malignitet och ytterligare försiktighet ska iaktas om man överväger behandling med TNF α -hämmare av dessa patienter. Fler patienter med icke-melanom hudcancer (NMSC) bland dem som fått behandling med TNF α -hämmare har rapporterats, särskilt bland patienter med psoriasis. De patienter som tidigare har behandlats med betydande mängd immunosuppressiv behandling eller PUVA ska särskilt undersökas för förekomsten av hudcancer före och under behandling med TNF α -hämmare.

Hjärtsvikt

TNF α -hämmare skall användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). TNF α -hämmare är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA III-IV). Behandling med TNF α -hämmare skall avbrytas hos patienter som utvecklar symtom på hjärtsvikt.

Operationer

Inför elektiva operationer rekommenderas att patienten gör uppehåll med infliximab fyra veckor och med adalimumab samt etanercept två veckor innan ingreppet. Behandlingen kan återupptas när operationssåret har läkt.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med TNF α -hämmare.

Graviditet och amning

Etanercept grupp B:2. Adalimumab och infliximab grupp C. Amning grupp IVa. Rapporter på graviditeter som exponerats för TNF α -hämmare tyder inte på några oväntade effekter på graviditeten. Antikroppar börjar passera över till fostret redan vecka 14, men substantiell transport sker först efter vecka 30 och det är inte tillräckligt studerat i vilken utsträckning TNF α -hämmare passerar över i bröstmjolk. Den tillgängliga kliniska erfarenheten är dock allt för begränsad för att kunna exkludera en risk och användning av TNF α -hämmare rekommenderas därför inte under graviditet och amning utom i särskilt svåra fall av psoriasis där andra alternativ inte finns tillgängliga.

Klinisk effekt

Etanercept

Etanercept finns registrerat i Sverige för behandling av psoriasis sedan 2004. Tre stora RCT ligger till grund för registreringen av etanercept vid behandling av psoriasis (8,9,10). En signifikant förbättring av sjukdomsaktiviteten uppkommer mellan fyra och åtta veckor efter påbörjad behandling. Förbättringen av psoriasis förefaller vara dosrelaterad. Vid etanercept givet 25 mg två gånger i veckan uppnår cirka en tredjedel av psoriasispatienterna PASI 75 och vid 50 mg givet två gånger i veckan uppnår cirka 50 % PASI 75 efter tolv veckors behandling. Senare studier har visat att man uppnår minst lika goda resultat vid behandling med etanercept 50 mg en dag i veckan jämfört med 25 mg två dagar i veckan (11,12).

I praktiken doseras därför etanercept idag i de allra flesta fall 50 mg en dag i veckan, möjligen med start två gånger i veckan upp till tre månader i speciellt svåra fall. Mediantiden till recidiv efter avslutad behandling med etanercept är cirka tre månader. Etanercept kan användas både som intermittent behandling fram till remission för att sedan kunna upprepas vid återfall av psoriasis (13,14), eller som kontinuerlig behandling. Om man inte uppnått tillfredsställande effekt efter 12 veckors behandling med etanercept bör behandlingen avbrytas. Flera öppna långtidsstudier visar på en god bibehållen effekt över tiden (13,14,15). Etanercept är det enda biologiska läkemedlet där man publicerat en RCT på barnpsoriasis där barn 3–17 år gamla deltog. Barnstudien var dubbelblind de första tolv veckorna och pågick i totalt 48 veckor. Vecka 12 hade 57 % av barnen uppnått PASI 75 och vecka 36, 68 % (16). Enbrel är det enda biologiska läkemedlet registrerat idag för behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från åtta års ålder som har otillräcklig effekt av konventionella systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

Infliximab

Infliximab finns registrerat i Sverige för behandling av psoriasis sedan 2005. Tre stora RCT ligger till grund för registreringen av infliximab (17,18,19). Infliximab har en mycket snabbt insättande effekt med en signifikant förbättring redan efter två veckors behandling och med maximal effekt efter tio veckors behandling då cirka 80 % uppnått PASI 75. Infliximab ges som infusion oftast i dosen 5 mg/kg kroppsvikt vecka 0, 2, 6 och sedan som underhåll var åttonde vecka. Infliximab lämpar sig speciellt väl för fall med mycket utbredd psoriasis där man önskar en snabb förbättring. Infliximab är också ett bra alternativ där man befävar bristande patientföljsamhet. Vid reintroduktion efter > 16 veckors uppehåll rekommenderar tillverkaren att man ger preparatet var åttonde vecka på grund av ökad risk för infusionsreaktioner. Tiden till återinsjuknande efter avslutad behandling är oftast tre till fyra månader. Infliximab lämpar sig inte för intermittent behandling på grund av ökad risk för infusionsreaktioner och försämrad sjukdomskontroll. Om patienten inte svarat på infliximab efter tre till fyra infusioner bör behandlingen avbrytas. I en långtidsstudie har förlust av effekt rapporterats hos 19 % av patienterna, sannolikt på grund av

antikropps bildning mot infliximab (18). Det finns inga RCT-data om kombinationsbehandling med infliximab och metotrexat vid psoriasis, men studier på reumatoid artrit och Crohns sjukdom har visat att kombinationsbehandling reducerar bildningen av antikroppar mot infliximab (20,21). Subanalys av olika RCT samt klinisk erfarenhet talar för att obesa psoriasispatienter svarar sämre på behandling med TNF α -hämmare än normalviktiga och att infliximab verkar fungera bäst i dessa fall sannolikt då infliximab doseras efter vikt (22).

Adalimumab

Adalimumab finns registrerat i Sverige för behandling av psoriasis sedan 2007. Tre stora RCT ligger till grund för registreringen av adalimumab (23,24,25). Adalimumab har snabbt insättande effekt med en signifikant förbättring efter två veckors behandling och med en maximal effekt 16 veckor efter insatt behandling då cirka 70 % av patienterna uppnått PASI 75. Adalimumab ges subkutant med en startdos på 80 mg, 40 mg efter en vecka och därefter 40 mg varannan vecka. Det finns en RCT där man jämfört effekten av adalimumab och metotrexat (25). Den studien visade att adalimumab hade signifikant bättre effekt än metotrexat, där 79,6 % av patienterna behandlade med adalimumab uppnådde PASI 75 mot bara 35,5 % av patienterna som fick metotrexat. Den låga andelen patienter behandlade med metotrexat som uppnådde PASI 75 kan dock ha påverkats av att startdosen med metotrexat var låg (7,5 mg/vecka med en gradvis dosökning till maximalt 25 mg/vecka) och att patienterna som fick metotrexat inte hann uppnå maximal förbättring redan vecka 16. Två öppna fortsättningsstudier med ett års uppföljning finns publicerade som visar på en god bibehållen effekt över tiden (23,24). Adalimumab är i första hand avsedd för kontinuerlig behandling men kan återinsättas oftast med god effekt vid recidiv om behandlingen avbrutits (26). Om patienten inte svarat tillfredsställande på tolv veckors behandling med adalimumab bör man byta behandling.

Ustekinumab

Ustekinumab är en helt human monoklonal antikropp som binds med hög affinitet och specificitet till p40-protein- underenheten av cytokinerna IL-12 och IL-23. IL-12 och IL-23 är cytokiner som utsöndras av aktiverade antigenpresterande celler, exempelvis makrofager och dendritiska celler. IL-12 och IL-23 påverkar immunfunktionen genom att bidra till aktivering av naturliga mördar (NK)-celler och av CD4-positiva T-celler. Ustekinumab hämmar aktiviteten hos humant IL-12 och IL-23 genom att hindra dessa cytokiner från att binda till sitt receptorprotein som uttrycks på immuncellernas yta och anses sålunda avbryta de signal- och cytotoxiska kaskader som är relevanta för psoriasispatologin. Tre stora RCT ligger till grund för registreringen av ustekinumab (27,28,29). Signifikant effekt ses redan efter två veckors behandling och cirka 70 % uppnår PASI 75 efter tolv veckors behandling. Mediantiden till recidiv efter utsatt behandling är 15 veckor. Ustekinumab ges som en subkutan injektion vecka 0, 4 och därefter som underhåll var tolfte vecka. Normaldosen ustekinumab vid varje injektionstillfälle är 45 mg

för patienter som väger < 100 kg och 90 mg för dem som väger > 100 kg. Det finns en jämförande RCT mellan etanercept 50 mg två dagar i veckan och ustekinumab 45 mg och 90 mg med dosering enligt ovan, där ustekinumab visade signifikant bättre effekt på psoriasis i bägge doserna (30). Om patienten inte svarat tillfredsställande efter två till tre injektioner med ustekinumab så bör behandlingen avbrytas.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (> 10 %) i kontrollerade och okontrollerade delar av de kliniska studierna med ustekinumab vid psoriasis var nasofaryngit och övre luftvägsinfektioner. De flesta biverkningarna ansågs som milda och krävde inte att behandlingen i studien avbröts. Antalet rapporterade maligniteter hos patienter som behandlades med ustekinumab var jämförbart med det förväntade antalet i den allmänna populationen men uppföljningstiden är ännu kort. Ustekinumab registrerades 2009 och vi vet följaktligen fortfarande väldigt lite om långtidseffekterna. Ustekinumab bör undvikas under graviditet och amning. Före insättande av ustekinumab ska patienten genomgå screening för tbc på samma sätt som inför behandling med TNF α -hämmare.

Graviditet och amning

Graviditet kategori B:1. Amning grupp IVa. Den tillgängliga kliniska erfarenheten är dock allt för begränsad för att kunna exkludera en risk och användning av ustekinumab rekommenderas därför inte under graviditet och amning.

Kombinationsbehandling

Fullständig utläkning av psoriasis sjukdomen i samband med behandling med biologiska läkemedel är mindre vanligt. Lokalbehandling med i första hand lokala steroider och/eller D-vitaminanalog är ett enkelt och säkert alternativ i de fall som behöver ett tillägg till sin behandling med biologiska läkemedel. Om behandlingen med enbart TNF α -hämmare är otillräcklig och det finns indikation för att sätta in ytterligare systemisk behandling så bör man i första hand överväga kombinationsbehandling med metotrexat. En mindre studie med kombinationsbehandling mellan etanercept och metotrexat finns publicerad (31). Inom reumatologin finns stor erfarenhet av kombinationsbehandling med metotrexat och TNF α -hämmare. Man har diskuterat att kombinationen av metotrexat och TNF α -hämmarna minskar risken för antikropps bildning och risken för att utveckla terapieresistens, men det är inget som har visats i kliniska prövningar vid psoriasis. I andra hand kan kombinationsbehandling med acitretin övervägas och det finns en mindre psoriasisstudie publicerad mellan kombinationsbehandling av etanercept och acitretin (32). Kombinationsbehandling med UV-ljus får anses som mindre lämplig med tanke på att det förekommer rapporter som antyder en ökad risk för hudmaligniteter vid behandling med TNF α -hämmare (7). Kombinationen av TNF α -hämmare och anakinra eller abatacept rekommenderas inte. Erfarenhet av kombinationsbehandling av ustekinumab och andra systemiska läkemedel är ännu väldigt begränsad och ustekinumab bör i första hand användas som systemisk monoterapi med tillägg av lokalbehandling vid behov.

Terapibyten mellan biologiska läkemedel

I den RCT som jämförde effekten av etanercept och ustekinumab så utfördes en cross-over vecka 16 från etanercept till ustekinumab (30). De patienter som inte hade svarat på etanercept uppnådde i nästan 50 % av fallen PASI 75 efter terapiskifte till ustekinumab. Dessutom finns en öppen studie på 217 patienter som inte svarat på etanercept men där 64 % uppnådde en påtaglig förbättring av PGA (Physician Global Assessment – en grov skattning av psoriasisens svårighetsgrad) efter terapibyten till infliximab (33). En liknande studie på 82 psoriasispatienter som inte hade svarat på etanercept och där terapibyten skedde till adalimumab gjorde att 48 % uppnådde påtaglig förbättring mätt med PGA (34). Det kan således löna sig att byta från en TNF α -hämmare till en annan vid terapivikt och likaså att pröva ustekinumab i de fall som inte svarar på TNF α -hämmare.

Biologiska läkemedel vid andra psoriasisformer, acrodermatitis continua och PPP

Det finns inga RCT som visar effekt av biologiska läkemedel vid behandling av psoriasiserythrodermi eller generaliserad pustulös psoriasis (von Zumbusch) förutom fallbeskrivningar av lyckade resultat, främst då med infliximab (35). PPP (pustulosis palmoplantaris) anses vara en egen sjukdom med hög association till psoriasis. Effekten av behandling av PPP med biologiska läkemedel är tveksam och det finns en publicerad liten studie med etanercept där man inte fann någon påtaglig effekt av behandlingen (36). Dessutom finns det ett antal fallrapporter av PPP-liknande utslag som debuterat vid behandling med TNF α -hämmare (37). Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) är en svår destruerande smärtsam acral pustulos drabbande distala delarna av fingrar och tår där det finns fallbeskrivningar av lyckade resultat efter insättande av främst adalimumab (38).

Tabell I. Sammanfattning av resultaten från randomiserade kontrollerade studier liggande som grund för registrering av de olika biologiska läkemedlen mot psoriasis (se referenserna). Behandlingseffekten redovisas som den procentuella andelen av psoriasispatienterna vilka uppnått PASI 75 och PASI 90 efter 10–16 respektive 24–26 veckors behandling. PASI står för Psoriasis Area and Severity Index. PASI 75 innebär en 75 % förbättring av PASI och PASI 90 innebär en 90 % förbättring av PASI jämfört med PASI vid behandlingsstart (baseline). 95 % konfidensintervall för PASI 75 och 90 anges inom parentes.

Behandlingstid	10–16 veckor (95 % konfidensintervall)	24–26 veckor (95 % konfidensintervall)
Adalimumab 40 mg varannan vecka	PASI 75 69 % (66–79) PASI 90 43 % (40–46)	PASI 75 69 % (66–72)
Etanercept 50 mg 2 dagar/vecka	PASI 75 48 % (44–52) PASI 90 21 % (17–26)	PASI 75 57 % (52–60)
Etanercept 25 mg 2 dagar/vecka	PASI 75 34 % (28–38) PASI 90 11 % (44–52)	PASI 75 43 % (37–48)
Infliximab 5 mg/kg v 0, 2, 6 och var 8:e v	PASI 75 79 % (76–82) PASI 90 55 % (50–60)	PASI 75 74 % (69–79)
Ustekinumab 45 mg v 0, 4 och var 12:e v	PASI 75 67 % (63–70) PASI 90 42 % (38–46)	PASI 75 68 % (65–72)
Ustekinumab 90 mg v 0, 4 och var 12:e v	PASI 75 72 % (68–75) PASI 90 45 % (42–49)	PASI 75 75 % (72–77)

Referenser

1. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(Suppl 2):1–70.
2. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987–1019.
3. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157(4): 238–44.
4. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210–6.
5. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1–10.
6. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1884–94.
7. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(2):119–30.
8. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2014–22.
9. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1304–12.

10. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367(9504):29–35.
11. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156(1):138–42.
12. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008;159(5):1177–85.
13. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 2006;17(1):9–17.
14. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):598–603.
15. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143(6):719–26.
16. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358(3):241–51.
17. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):534–42.
18. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367–74.
19. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):31.e1–15.
20. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552–63.
21. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601–8.
22. Reich K, et al. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3)S1:AB215. P2871.
23. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):598–606.
24. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):106–15.
25. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558–66.
26. Menter A, Papp K, Crowley J, et al. Long-term outcomes of interruption and retreatment versus continuous therapy with adalimumab for psoriasis: Subanalysis of REVEAL. P544, 19th EADV in Gothenburg 2010.
27. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356(6):580–92.
28. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX1). *Lancet* 2008;371(9625):1665–74.
29. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675–84.
30. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362(2):118–28.
31. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88(5):495–501.
32. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1345–9.
33. Gottlieb, et al. *AAD 2010 P3341*.
34. Strober, et al. *AAD 2010 P3306*.
35. Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg* 2004;8(4):224–8.
36. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol* 2008;7(10):940–6.
37. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20(2):100–8.
38. Ryan C, Collins P, Kirby B, et al. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with adalimumab. *Br J Dermatol* 2009;160(1):203–5.

Tuberkulos – screening och profylax

Judith Bruchfeld

Sammanfattning

Ett fungerande cellmedierat immunsvar är avgörande för att kontrollera en latent infektion med *Mycobacterium tuberculosis* (LTBI). Vid behandling med biologiska läkemedel rubbas balansen mellan immunförsvaret och patogen med en ökad risk för reaktivering av en LTBI. På grund av denna ökade risk rekommenderas därför screening både för aktiv tuberkulos (tbc) och LTBI innan behandling med biologiska läkemedel påbörjas.

Det finns dock för närvarande ingen referensmetod för diagnostik av LTBI.

I diagnostiken ingår därför en sammanvägd bedömning av en strukturerad anamnes avseende ökad risk för tbc-exponering eller tidigare genomgången och i så fall adekvat behandlad latent eller aktiv tbc, tidigare BCG-vaccination, symtomscreening, kliniskt status, röntgen av lungor samt resultat av testning avseende immunreaktivitet mot tbc-antigen.

Tillgängliga immunologiska tester består av det intrakutana tuberkulintestet (TST) samt modernare *in vitro*-tester, de så kallade Interferon Gamma Release Assays (IGRA). Fördelar med IGRA är mer specifik reaktivitet för LTBI då endast *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) komplex-specifika antigen ingår i dessa tester medan det i TST också ingår antigen som förekommer i samtliga BCG-vaccinstammar och ett flertal miljömykobakterier.

Om klar anamnestisk uppgift på tidigare genomgången aktiv eller latent tbc föreligger finns ingen indikation för immunologisk testning.

I övriga fall rekommenderas provtagning med TST initialt och IGRA vid negativt TST för att optimera känslighet. IGRA måste dock tas senast vid avläsning av TST för att undvika boostning av IGRA med risk för ett falskt positivt test. TST och IGRA kan om det bedöms mer praktiskt utföras simultant.

TST-positivitet anges till 6 mm eller mer. TST 6–9 mm kan vara svårbedömt. Om inga andra faktorer indikerar LTBI kan kompletterade IGRA utföras. Hos person som BCG-vaccinerats efter sitt första levnadsår eller som BCG-vaccinerats upprepat kan TST vara svårtolkat varför IGRA kan användas som initialt test för bättre specificitet. Det är dock viktigt att beakta att varken negativt TST eller negativt IGRA utesluter LTBI utan testresultat måste alltid bedömas tillsammans med anamnestiska och kliniska data.

Screening och behandling av LTBI kan utföras av behandlande läkare/enhet med vana vid detta eller av tbc-specialist. Remiss till tbc-specialist bör dock alltid utfärdas vid misstanke på aktiv tbc, vid TST 6–9 mm och negativt IGRA utan annan tbc-riskfaktor, vid svårbedömd epidemiologi samt anamnestiskt genomgången aktiv tbc eller LTBI.

På grund av den höga risken för tuberkulosaktivering i samband med behandling med biologiska läkemedel bör man ha en frikostig inställning till behandling av LTBI där konsekvenserna av tbc-aktivering i normalfallet överskrider risken för biverkningar. Förstahandsval för behandling av LTBI är isoniazid (INH) i nio månader med samtidig vitamin B6 (pyridoxin) substitution. Behandling med biologiska läkemedel kan påbörjas en månad efter initiering av förebyggande behandling mot tbc.

Immunsystemet och tbc

Tbc är en kronisk granulomatös sjukdom som dock förblir asymtomatisk hos cirka 90 % av immunkompetenta infekterade individer på grund av immunsystemets förmåga att kontrollera eller avdöda *Mtb*. Infektion sker vanligen genom exposition för aerosol producerat av individ med aktiv tbc i luftvägarna. Via inhalation av små droppar innehållande tuberkelbakterier kan infektion etableras i lungparenkym genom bildandet av ett granulom med tillhörande fokus i hilus-lymfkörtlar, ett så kallat primärkomplex (1,2,3). Vid denna tidpunkt, cirka sex veckor efter infektionstillfället, kan ett cellmedierat immunsvar detekteras med hjälp av det intrakutant administrerade tuberkulintestet, TST, också kallat PPD (Purified Protein Derivative) eller de mer moderna *in vitro* Interferon Gamma Release Assays (IGRA) (4). Sannolikt eradikeras tuberkulosbakterierna hos en del individer redan initialt; alternativt kan granulomen steriliseras över tid (3,5,6). Det är dock väl belagt att viabla tuberkulosbakterier kan kvarstå i flera år upp till decennier i olika celler och vävnader med risk för senare reaktivering och manifestation av klinisk sjukdom. Vid immunkompetens är den genomsnittliga livstidsrisken för tbc-aktivering cirka 8–10 % med

störst risk inom de första åren efter infektionstillfället. Klinisk sjukdom kan utvecklas antingen i direkt anslutning till den primära infektionen, så kallad primär tbc, eller senare i förloppet, så kallad postprimär tbc, där det senare tillståndet också kan uppkomma på grund av en exogen reinfektion (4).

För att framgångsrikt kunna kontrollera en LTBI krävs ett välfungerande cellmedierat immunsvar med effektiv makrofagaktivering och rekrytering av T-lymfocyter bland annat via produktion av cytokiner såsom TNF- α och interferon-gamma (IFN- γ), IL 12 och IL 2 (1,4). TNF- α är en central cytokin vid det cellmedierade immunsvaret, produceras av makrofager och T-celler och är avgörande för att bibehålla ett intakt granulom (1,4). IFN- γ produceras av T-celler såsom CD4, CD8 och NK-celler och spelar en viktig roll för makrofagaktivering och intracellulär avdödning av tuberkulosbakterier (7,8,9). Vid immunsuppressiva sjukdomar såsom HIV, eller vid immunmodulerande behandlingar, exempelvis TNF- α -blockad, påverkas det cellmedierade immunsvaret. Utan screening och behandling för LTBI ökar risken att för tbc-aktivering avsevärt (5,10).

Tbc-epidemiologi globalt och i Sverige

År 2010 rapporterades över nio miljoner fall av aktiv tbc i världen med högst incidens (antal nya fall/100 000 invånare/år) i Afrika söder om Sahara, stora delar av Asien och enstaka länder i Sydamerika (11). Sverige tillhör tbc låg-incidensländer och hade 2010 en genomsnittlig incidens på 7.3. Dock ses en stor variation av incidens i olika populationerna beroende på ursprungsland (12). Efter flera års nedgång av rapporterade fall av aktiv tbc ökade antalet fall med cirka 60 % mellan år 2002 och 2010 (410 till 670 fall). Huvuddelen av aktiva tbc-fall är relativt nysmittade utlandsfödda i reproduktiv ålder till skillnad från den epidemiologiska situationen i slutet av 1980-talet då huvuddelen av aktiva fall utgjordes av äldre svenskfödda med i huvudsak reaktiverad tbc. Viktigt att notera i detta sammanhang är att tbc-incidensen i Sverige innan 1950 var mycket hög (cirka 300 nya fall per 100 000 invånare per år) motsvarande de incidensnivåer som nu rapporteras från många länder i Afrika söder om Sahara. Detta innebär att individer födda och uppväxta i Sverige innan 1950 kan ha haft en avsevärd risk att exponeras för tbc. Aktuella incidenssiffror för tbc för enskilda länder kan sökas på WHO:s hemsida för tuberkuloskontroll (11).

LTBI-definition

Definition: LTBI definieras vanligen som en presumtiv infektion med *Mtb*-komplexet baserad på immunologisk diagnostik utan kliniska eller radiologiska tecken på manifest aktiv sjukdom (4,13).

Diagnostik av LTBI: Bakteriebördan vid detta tillstånd är låg och ingen referensmetod eller direkt diagnostisk metod finns idag tillgänglig. Den slutgiltiga bedömningen av den enskilda individen med avseende på en möjlig LTBI och behov av förebyggande behandling baseras därför på en sammanvägning av epidemiologiska riskfaktorer för tbc-exposition, eventuella röntgenfynd förenliga med tidigare genomgången tbc, utfall av immunologisk diagnostik och riskfaktorer för tbc-aktivering. De tester som idag finns tillgängliga, TST och IGRA, baseras på detektion av ett adaptivt immunsvaret mot mykobakteriella antigen där ett positivt testresultat dock inte är något absolut bevis på kvarvarande viabla *Mtb* (14). Testernas känslighet vid LTBI är också ofullständigt känd då referensmetod saknas och negativa tester utesluter därför inte LTBI. Då testerna är funktionella, det vill säga kräver ett fungerande immunsvaret, kan bedömningen av testresultat försäkras av samtidig immunosuppressiv sjukdom/behandling. Om möjligt bör immunologisk diagnostik avseende LTBI därför genomföras innan immunosuppressiv behandling initieras.

Tbc-screening inför behandling med biologiska läkemedel

Anamnes: Inför behandling med biologiska läkemedel bör en riktad och strukturerad anamnes, avseende både LTBI och aktiv tbc, utföras där information om epidemiologiska riskfaktorer och symtomscreening för tbc ingår. Exempel på sådan information ges i Tabell I (4). Om klar anamnestic uppgift på tidigare genomgången aktiv eller latent tbc föreligger finns ingen indikation för immunologisk testning.

Bedömningen bör här istället inriktas på om adekvat behandling givits.

Status: Kliniskt status med särskilt fokus på eventuell tbc-aktivering utförs med mer riktad undersökning av lymfkörtlar och eventuell annan extrapulmonell tbc-manifestation (4).

Röntgen: En röntgenundersökning av lungor utförs med specifik frågeställning avseende förändringar förenliga med tidigare genomgången eller aktiv tbc. Exempel på sådana är förkalkade primärkomplex, apikala fibronodulära infiltrat i lunglobber, mediastinal lymfkörtelförstoring, pleuravätska och kaviteter (4,15). Vid avsaknad av symtom bör röntgenundersökningen inte vara utförd mer än tre månader innan tbc-screening (4).

Immunologisk diagnostik: TST är en välbeprövad metod som baseras på intrakutan administrering av tuberkulin. I tuberkulinet ingår specifika antigen för *Mtb*-komplexet men även antigen som ingår i miljömykobakterier och samtliga BCG-vaccinstammar. Nackdelen med TST är därför bristande specificitet i vissa populationer, i synnerhet vid upprepade BCG-vaccinationer eller om BCG getts efter ett års ålder (16). En enstaka BCG-vaccination givet innan ett års ålder har minimal påverkan på TST-reaktiviteten i vuxen ålder enligt en metaanalys (17). Exposition för miljömykobakterier kan också bidra till bristande specificitet vid TST.

TST ska utföras med standardiserad teknik i form av intrakutan injektion av 2 UI RT 23 (Statens Serum Institut, Köpenhamn) på den mellersta delen av underarmens dorsalsida. För optimal bedömning bör TST endast utföras och avläsas av utbildad och van personal. TST avläses efter 72 timmar och en eventuell fördröjd överkänslighetsreaktion med lokal produktion av IFN- γ , TNF- α och TNF- β resulterar i en induration i huden som registreras med mätning av den största tvärgående diametern i millimeter (4,18). Avsaknad av reaktivitet kan bero på en sann avsaknad av LTBI men kan också vara så kallat falskt negativt på grund av anergi med bristande immunreaktivitet vilket är vanligt vid immunosuppressiva tillstånd såsom HIV (19) eller immunosuppressiv behandling med till exempel steroider motsvarande prednisolon > 15 mg/dygn (4).

IGRA är helblodsbaseerade *in vitro*-tester där för närvarande två kommersiella tester finns tillgängliga i Sverige, Quantiferon-TB Gold In-tube (QFT) (Cellestis Ltd., Carnegie, Australien) och T.SPOT TB (Oxford Immunotec, Storbritannien). Testerna baseras på cellulärt immunsvaret med mätning av IFN- γ -produktion efter övernattningsinkubation mot *Mtb*-specifika antigen såsom ESAT-6, CFP-10 (båda tester) och TB7.7 (endast QFT) (4,5,20). QFT är en ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) metod som mäter den totala produktionen av IFN- γ som ett indirekt mått på IFN- γ -producerande T-lymfocyter. T.SPOT TB är en ELI-SPOT (enzyme linked immunosorbent spot) metod där antalet IFN- γ -producerande T-lymfocyter mäts. QFT analyseras för närvarande i Stockholm på SMI och Karolinska, Solna samt i Göteborg, Malmö, Lund, Kalmar, Umeå, Eskilstuna. T.SPOT TB analyseras endast på SMI.

Fördelar med IGRA är att ingående antigen är specifika för *Mtb*-komplexet med undantag för ett fåtal mindre vanliga miljömykobakterier (*M. flavescens*, *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*). I båda IGRA ingår också en negativ kontroll för

bedömning av bakgrundsreaktivitet och en positiv kontroll för mitogenstimulering med PHA (5,20). Vid avsaknad av reaktivitet i den positiva kontrollen, ett så kallat indeterminant resultat, kan IGRA därför, till skillnad från TST, ge information om avsaknad av förmåga att reagera immunologiskt. T.SPOT TB är en mer arbetskrävande undersökning än QFT och ger lägre frekvens indeterminanta resultat än QFT, speciellt vid undersökning av immunsupprimerade patienter. Detta beror på att man med T.SPOT TB undersökt en standardiserad koncentration av renade lymfocyter vilket kan eliminera effekt av såväl lymfocytopeni som av i plasma närvarande immunhämmande faktorer och av eventuell hemolys/mikrokoagulation i helblod som används för analys med QFT.

På senare tid har man uppmärksammat att TST kan boostra IGRA-reaktivitet med risk för falskt positivt IGRA vid blodprovstagning senare än 72 timmar efter administrering av TST (21). Reproducerbarhet av IGRA är ofullständigt studerat men i flera studier har en intraindividuell variabilitet av IGRA rapporterats där variabiliteten var större vid testresultat kring cut-off (21,22). Förnyad provtagning vid testresultat belägna i en definierad gråzon kring cut-off rekommenderas därför numera för att erhålla mer tillförlitliga resultat för dessa fall. Källor till variabilitet är i första hand biologiska (varierande reaktionsförmåga hos den provtagne) eller beroende av påverkan av prov vid provtagning medan laborativ intra- eller inter-testvariation sannolikt spelar mindre roll. Vid planerad immunsuppression är testresultat belägna i gråzon under cut-off särskilt relevanta för förnyad testning. Motsvarande förnyad testning av TST-resultat runt cut-off rekommenderas inte eftersom testen, som utförs *in vivo*, i sig innebär en stimulering av immunsvaret och resultat vid eventuell förnyad testning med TST delvis kan bero på svar mot den tidigare TST-inokulationen.

Varken IGRA eller TST kan skilja mellan LTBI och aktiv tbc då testerna är baserade på immunreaktivitet vilket förekommer vid båda tillstånden.

Jämförande studier avseende utfall av TST och IGRA och deras förmåga att predicera senare tbc-aktivering hos kontakter till patienter med smittsam tbc har visat motstridiga resultat. Vissa studier talar för bättre prediktiv förmåga med IGRA och andra visar inte någon skillnad mellan IGRA och TST (23,24). Huvuddelen av dessa studier har utförts i selekterade populationer såsom kontakter till smittsam tbc.

En nyligen publicerad populationsbaserad studie utförd i högendemiskt område av ungdomar inom ramen för en tbc-vaccinstudie visar en jämförbar förmåga mellan TST och IGRA att predicera tbc-aktivering där dock båda testmetoderna var relativt okänsliga för detta ändamål (24).

Aktuella internationella rekommendationer för immunologisk diagnostik av LTBI inför behandling med biologiska läkemedel

Prospektiva studier avseende IGRAs förmåga att predicera senare tbc-aktivering hos patienter med immunsuppression saknas. Immunsupprimerade patienter utgör dessutom en heterogen grupp med avseende på både underliggande sjukdom och immunsuppressiv behandling. De studier som finns tillgängliga innefattar små patientpopulationer och har jämfört utfall av TST och IGRA i olika patientgrupper. Hos patienter som genomgått levertransplantation, patienter med hematologisk malignitet, HIV-patienter och patienter i dialys var båda IGRA signifikant oftare positiva än TST, dock sågs fler indeterminanta resultat med QFT och detta var mer uttalat vid HIV-infektion med lågt antal CD4 T-lymfocyter (25,26,27). I en nylig metaanalys sågs ingen säkerställd skillnad mellan TST och IGRAs förmåga att identifiera LTBI hos HIV-infekterade (28). Hos patienter med reumatoid artrit sågs i en studie en högre andel positiva testresultat med TST än med T.SPOT TB (29). Diskordans med negativt TST/positivt T.SPOT TB korrelerade till steroidbehandling och diskordans med positivt TST/negativt T.SPOT TB korrelerade till tidigare BCG-vaccination. En retrospektiv studie av 50 patienter med psoriasis som planerades för TNF-alfablockad visade att ett positivt T.SPOT TB korrelerade till riskfaktorer för LTBI och ett positivt TST till tidigare BCG-vaccination (30).

Under 2010 och 2011 har flera internationella och uppdaterade rekommendationer publicerats avseende användning av IGRA och TST vid diagnostik av latent tbc med eller utan immunsuppression (20,31–35). I amerikanska riktlinjer rekommenderas antingen IGRA eller TST vid immunsuppression men man ger också utrymme för kompletterande testning, i synnerhet om initialt test, TST eller IGRA, utfallit negativt (31). Gräns för positivt TST anges till 5 mm eller mer. Kanadensiska riktlinjer rekommenderar TST som initialt screeningtest vid immunsuppression (defi-

Tabell I. Anamnestisk information i samband med tbc-screening inför behandling med biologiska läkemedel (modifierad efter Erkens, et al. 2010).

Tidigare känd tbc-exposition och grad av kontakt (t.ex. duration, närhet, lokalförhållanden vid exposition)
Uppväxt i tbc-endemiskt område alternativt längre tids vistelse (> 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning
BCG-vaccinationsstatus, förekomst av ärr
Resultat av tidigare TST och/eller IGRA
Tuberkulosanamnes (tidigare genomgången aktiv eller LTBI, genomgången fullständig eller ofullständig behandling för aktiv tbc eller LTBI)
Tuberkulosmisstänkta symtom (exempelvis hosta mer än två veckor, viktnedgång, nattsvettningar, feber, svullnader på halsen)
Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet till förebyggande behandling (exempelvis missbruk, psykisk sjukdom)
Annan co-morbiditet såsom kronisk hepatit, alkoholöverkonsumtion, annan hepatotoxisk medicinering, intravenöst missbruk
Vistelse/arbete i riskmiljö såsom sjukvård, flyktinghälsovård, fängelse

nerat som HIV, organtransplantation, steroidbehandling > 15 mg under en månad eller mer, TNF- α -blockad) men kan följas av IGRA om misstanke på falskt negativt TST (32). T.SPOT TB kan då övervägas istället för QFT på grund av något högre känslighet vid studier av patienter med aktiv tbc (32). European Center for Disease Prevention and Control rekommenderar att man vid pågående/planerad immunsuppression utför både TST och IGRA för att maximera testkänslighet (20). Vid positivt utfall i något test bör behandling för LTBI ges. Dock finns inga studier som kan styrka effektivitet av profylax hos TST-negativa men IGRA-positiva individer med immunsuppression.

Ett konsensusdokument publicerat av TBNET (TB European Trials group) avseende tbc-risk inför behandling med TNF- α -blockad berör också IGRA-testernas roll vid diagnostik av LTBI (5). IGRA (QFT eller T.SPOT TB) rekommenderas hos BCG-vaccinerad patient eller som ett alternativ, TST hos icke-BCG-vaccinerad patient. För att uppnå ökad specificitet anges här gräns för positivt TST till ≥ 10 mm, förutom vid samtidig HIV-infektion.

Det är dock viktigt att beakta att ett negativt TST/IGRA inte utesluter LTBI. Vid indeterminant resultat ska IGRA upprepas för att utesluta laborativa orsaker. Om fortsatt indeterminant resultat ska sann anergi misstänkas och bedömning avseende LTBI får i bägge fall baseras på övrig information med detaljerad anamnes inklusive epidemiologiska riskfaktorer, status och andra laboratorieresultat inklusive röntgenfynd.

Behandling av LTBI

Behandling av LTBI ska initieras eller ske i samråd med tuberkulosspecialist. Starkast evidens finns för tolv månaders behandling med INH eller tre månaders kombinationsbehandling med INH och rifampicin (RIF) (4). Effekt i randomiserade studier uppgår till cirka 93 % för INH i tolv månader respektive 60 % för INH/RIF i tre månader (4). Första handsval i bland annat USA och Sverige är nio månaders behandling med INH 300 mg dagligen med tillägg av pyridoxin (vitamin B6) 40 mg dagligen. Ett alternativ vid intolerans eller misstänkt resistens mot INH är RIF givet i fyra månader där dock graden av evidens är mer osäker.

Både INH och i förekommande fall RIF ska tas på fastande mage minst en timme före frukost för optimal absorption. Levervärden kontrolleras initialt som utgångsvärde och tas därefter en gång per månad tills avslutad behandling. Hepatotoxicitet är vanligare vid högre ålder och annan comorbiditet såsom leversjukdom (36). Noggrann information om möjliga biverkningar liksom kvarstående risk att insjukna i tbc trots förebyggande behandling ska ges av behandlande läkare. Vikten av regelbundet läkemedelsintag för optimering av effekt ska understrykas.

Behandling för LTBI är kostnadsfri i många landsting, inklusive Stockholms läns landsting. På receptet måste indikation för behandling anges samt att denna är kostnadsfri enligt smittskyddslagen.

Behandling med ett preparat, så kallad monoterapi, förutsätter en låg bakteriebörda såsom vid LTBI. Vid radiologiska tecken på tidigare genomgången/ofullständigt behandlad tbc görs en individuell bedömning med ställningstagande

till utredning av aktiv tbc och fullständig tbc-behandling. Denna bedömning ska göras av tbc-specialist.

Behandling med biologiska läkemedel kan påbörjas när behandling för LTBI pågått i minst en månad förutsatt att patienten tolererar den senare (5).

Vid tidigare genomgången adekvat behandlad aktiv tbc eller LTBI utan tecken till aktivering eller risk för re-exponering anamnesticiskt kan biologisk behandling insättas utan behov av profylax. Skärpt observans avseende tbc-aktivering bör iaktas (5).

Vid tbc-aktivering under pågående TNF- α -blockad bör biologisk behandling utsättas men kan återinsättas när tbc-sjukdomen bedöms vara under kontroll.

Vid tbc-aktivering som föregår TNF- α -blockad bör dock fullständig tuberkulosbehandling ges innan TNF- α -blockad påbörjas (5).

Rekommendationer avseende tbc-screening och behandling av LTBI inför behandling med biologiska läkemedel

Inför behandling med biologiska läkemedel bör patienten genomgå tuberkulosscreening med avseende på LTBI och aktiv tbc baserad på en riktad epidemiologisk anamnes, symtomscreening, immunologisk testning och röntgen av lungor.

Om klar anamnestic uppgift på tidigare genomgången aktiv eller latent tbc finns ingen indikation för immunologisk testning. Bedömningen bör här istället inriktas på om adekvat tbc-behandling getts.

Immunologisk testning rekommenderas för närvarande med TST initialt och IGRA som komplement vid negativt TST. IGRA tas då senast vid avläsning av TST, det vill säga 72 timmar efter administrering. Val av IGRA beror på lokal tillgänglighet. TST och IGRA kan om det bedöms mer praktiskt utföras simultant. Vid positivt utfall i något test insätts förebyggande behandling mot tuberkulos. Gränsvärde för TST vid immunsuppression anges till 6 mm eller mer hos individ som inte BCG-vaccinerats alternativt BCG-vaccinerats neonatalt.

Hos person som BCG-vaccinerats efter sitt första levnadsår eller som BCG-vaccinerats upprepat kan TST vara svårtolkat varför IGRA kan användas för bättre specificitet. Det är dock viktigt att beakta att varken negativt TST eller negativt IGRA utesluter LTBI utan testresultat måste alltid bedömas tillsammans med anamnesticiska och kliniska data.

Vid TST-reaktivitet på 6–9 mm och avsaknad av tbc-suspekta fynd i epidemiologisk anamnes, status och röntgen av lungor kan kompletterande testning med IGRA övervägas. Om negativt utfall i IGRA kan man överväga att avstå från förebyggande behandling.

Screening och behandling av LTBI kan utföras av behandlande läkare med vana av detta eller tbc-specialist. Remiss till tbc-specialist bör dock alltid utfärdas vid misstanke på aktiv tbc, vid TST 6–9 mm och negativt IGRA utan annan tbc-riskfaktor, vid svårbedömd epidemiologi samt anamnesticiskt genomgången aktiv tbc eller LTBI.

På grund av den höga risken för tuberkulosaktivering i samband med behandling med biologiska läkemedel bör man ha en frikostig inställning till behandling av LTBI där

konsekvenserna av tbc-aktivering i normalfallet överskrider risken för biverkningar. Förstahandsval för behandling av LTBI är INH 300 mg och pyridoxin 40 mg dagligen i nio månader. Bedömning av LTBI och initiering av behandling bör göras av eller i samråd med tbc-specialist där uppföljande kontroller med kontroller av följsamhet, levervärden och kliniskt status kan ske hos behandlande läkare efter initiering av biologisk behandling. Vid intolerans mot INH kan annan profylax i form av RIF ges. Denna bedömning görs av eller i samråd med tbc-specialist.

Referenser

1. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003;3:578–90. Review.
2. Kaufmann SH, Cole ST, Mizrahi V, et al. Mycobacterium tuberculosis and the host response. *J Exp Med* 2005;201:1693–7. Review.
3. Grange JM, Brunet LR, Rieder HL. Immune protection against tuberculosis-When is immunotherapy preferable to vaccination? *Tuberculosis* 2011;91:179–85.
4. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925–49.
5. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185–206.
6. Rieder HL. Commentary: reconciling historical epidemiological, bacteriological and immunological observations in tuberculosis. *Int J Epidemiol* 2008;37:932–4.
7. Caruso AM, Serbina N, Klein E, et al. Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN-gamma, yet succumb to tuberculosis. *J Immunol* 1999;162:5407–16.
8. Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: Latency and reactivation. *Infect Immun* 2001;69:4195–201. Review.
9. Dorhoi A, Reece ST, Kaufmann SHE. For better or for worse: the immune response against Mycobacterium tuberculosis balances pathology and protection. *Immunological Reviews* 2011;40:235–51.
10. Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 3):199–203.
11. WHO Global tuberculosis control 2010 http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html
12. Smittskyddsinstitutet <http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/tuberkulos/?t=com&p=18211#statistics-nav>
13. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. ATS and CDC joint statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:221–47. Review.
14. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infections or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956–73.
15. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and diseases in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax* 2005;60:800–5.
16. Zwerling A, Behr M, Varma A, et al. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011;8:e1001012.
17. Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;11:1192–204.
18. Smittskydd Stockholm [http://www.webbhotell.sll.se/Global/Smittskyddstockholm/Dokument/PM-Anvisningar/Tuberkulos/Tuberkulintest % 20\(PPD\) %20- %20Arbetsbeskrivning.pdf](http://www.webbhotell.sll.se/Global/Smittskyddstockholm/Dokument/PM-Anvisningar/Tuberkulos/Tuberkulintest%20(PPD)%20-%20Arbetsbeskrivning.pdf).
19. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel, et al. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cut-off values. *Clin Infect Dis* 2006;43:634–9.
20. European Centre for Disease Prevention and control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. ECDC; 2011.
21. Van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, et al. Within-subject variability of interferon-gamma assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLOS One* 2009;12:e8517. Review.
22. Tuuminen Tamara, Tavast E, Väisänen R, et al. Assessment in gamma interferon release assays for the detection of exposure to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Vacc Immun* 2010;4:596–601.
23. Horsburgh RC, Rubin EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441–8.
24. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, et al. The tuberculin skin test versus Quantiferon TB Gold in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLOS One* 2011;6:e17984.
25. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009;136:945–50.
26. Lee SS, Chou KJ, Dou HY, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-gamma release assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;8:1451–7.
27. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals- *Clin Infect Dis* 2009;7:954–62.
28. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. 2011;56:230–8.
29. Vassipoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, et al. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008;7:1271–6.
30. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;4:797–800.
31. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States 2010. IGRA Centers for Disease Control and Prevention (CDC) MMWR Recomm Rep 2010;59:1–25.
32. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection-2010 update. Canadian Tuberculosis Committee. *Canadian Communicable Disease Report* 2010;36:1–21.
33. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;1:88–99.
34. NICE clinical guideline 117. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2011 Update. www.nice.org.uk.
35. Smith R, Cattamanchi A, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection -evidence in immune-mediated inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:000–000.
36. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse REJ, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *Gastroenterol Hepatol* 2008;2:192–202.

Det nationella kvalitetsregistret för systembehandling av psoriasis, PsoReg

Marcus Schmitt-Egenolf

Health is not bought with a chemist's pill. Nor saved by the surgeon's knife. Health is not the absence of ill. But the fight for the fullness of life.

Piet Hein. Prologue at the celebration of the WHO's 40th anniversary.

Sammanfattning

Introduktionen av en ny läkemedelsgrupp, de så kallade biologiska läkemedlen, har föranlett etableringen av ett nationellt webbaserat kvalitetsregister, PsoReg (www.PsoReg.org). Artikeln sammanfattar en deskriptiv analys av 2 450 patienter avseende geografisk spridning, ålders- och könsfördelning samt sjukdomsaktivitet (effektmaßt) vid inklusion. En analys av de olika behandlingarna visar att 3/4 av patienterna har fått en icke-biologisk behandling och 1/4 har fått behandling med biologiska läkemedel.

Bakgrund

Från att ha betraktats som enbart en hudsjukdom ser man idag måttlig till svår psoriasis som en immunologisk systemsjukdom (1,2). Introduktionen av en ny läkemedelsgrupp, de så kallade biologiska läkemedlen, har föranlett etableringen av det nationella webbaserade kvalitetsregistret, PsoReg (www.PsoReg.org). Detta är det första nationella kvalitetsregistret inom dermatovenerologin i Sverige. PsoRegs mål är att kontinuerligt förbättra psoriasisvården med fokus på patientsäkerhet, jämställd vård, hälsoekonomi och indikationsmonitorering (underbehandling vs. indikationsglidning) (3,4).

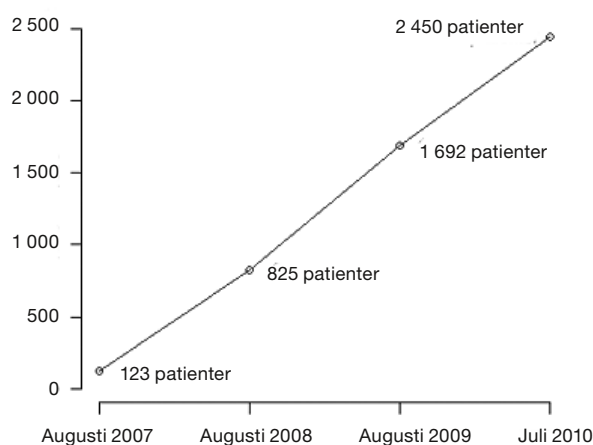
Resultaten från kliniska prövningar baseras ofta på mindre patientmaterial som under en avgränsad tid följer ett på förhand definierat studieprotokoll. Laboratoriemässiga/experimentella förhållanden eftersträvas så långt det är möjligt för att identifiera om behandlingen har effekt överhuvudtaget. Patientgruppen som ingår i en klinisk prövning är mer eller mindre selekterad. Sammantaget betyder detta att kliniska prövningar behöver följas upp med observationella studier i oselektade patientgrupper som bättre speglar den aktuella patientgruppen över längre tidsperioder. Kunskapen från de två studietyperna kompletterar varandra.

Vid årsmötet i vår specialistförening, Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi (SSDV) i maj 2007 i Örebro, startades driften av PsoReg. Fyra år senare är nästan alla psoriasisvårdgivare i landet inom den offentliga sjukvården

ansluten: åtta av åtta universitetssjukhus, 28 av 29 länskliniker, 15 av 29 privatmottagningar som ger systembehandling och alla behandlingsanläggningar drivna av Psoriasisförbundet i Stockholm och Malmö.

Den 24 juli 2010 var 2 450 patienter över hela landet registrerade. Dessa patienter ligger till grund för den följande analysen. Registret har framför allt initierats för att följa behandlingen med de nya biologiska läkemedlen. Vi uppskattar att täckningsgraden ligger väl över 50 % för dessa preparat. Däremot är täckningsgraden avseende konventionell (icke-biologisk) systembehandling betydligt lägre, cirka 20 %. Den stora acceptans som PsoReg har fått visas också igenom beslut att framöver ha en presentation av PsoReg som obligatoriskt moment på alla SSDVs årsmöten. Hudkliniker i hela landet har i samband med introduktion av PsoReg etablerat nya verksamhetsrutiner. Detta strukturerade arbetssätt har medfört en ökad patientsäkerhet via en kvalitetshöjning i hanteringen av både nya biologiska läkemedel och icke-biologiska systemläkemedel.

Figur 1. Inmatningen av patienter sedan 2007.

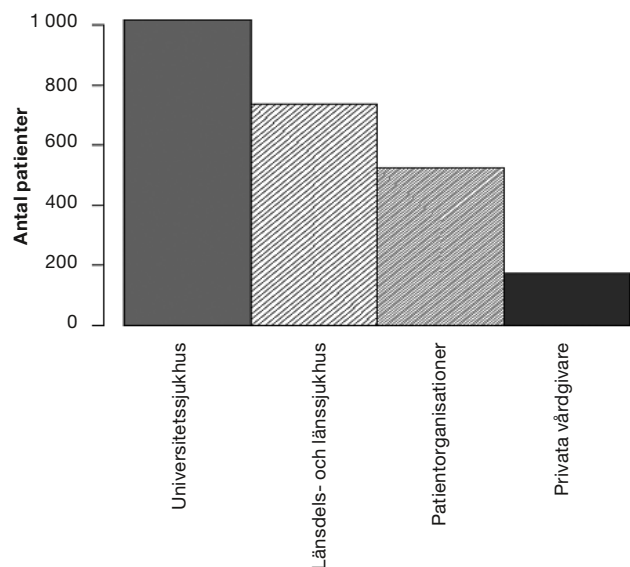


Antal patienter

Antalet patienter fördelade efter vårdnivå

Det flesta av patienterna har hittills registrerats hos universitetssjukhusen. Näst flest registreringar finns hos länsjukhusen följt av Patientförbundet PSO, som driver flera behandlingsanläggningar varav majoriteten lokaliserade i Storstockholm. Lägst registreringar har privata mottagningar.

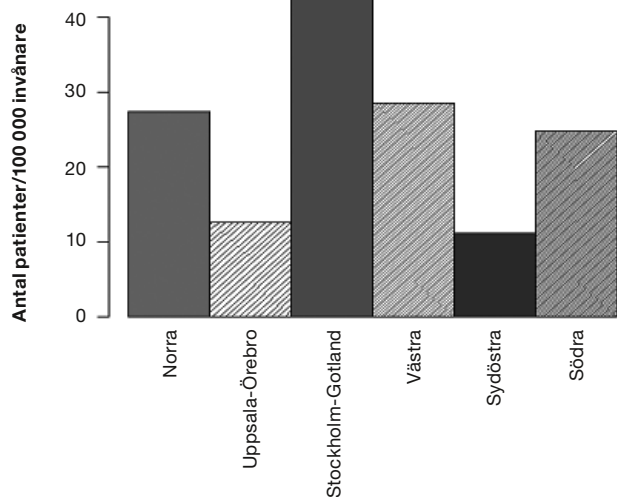
Figur 2.



Antal patienter per 100 000 invånare fördelat efter sjukvårdsregion

Stockholm-Gotland har högst antal registrerade patienter per 100 000 invånare, därefter följer Västra, Norra samt Södra regionen.

Figur 3. Patienter/sjukvårdsregion per 100 000 invånare.

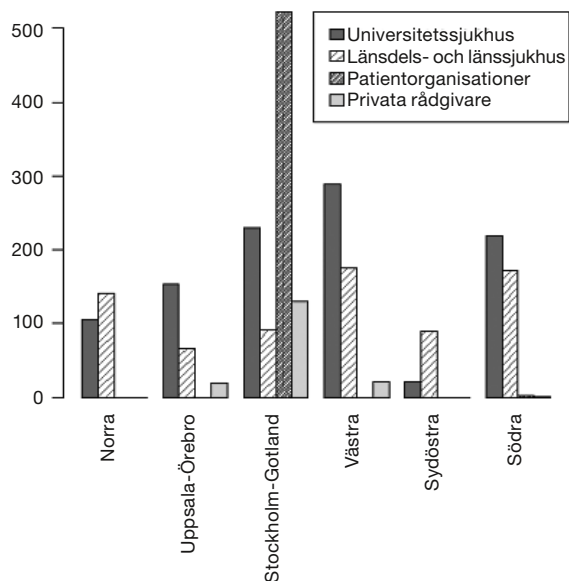


Vårdnivå och region

Fördelning av vårdnivå efter sjukvårdsregion

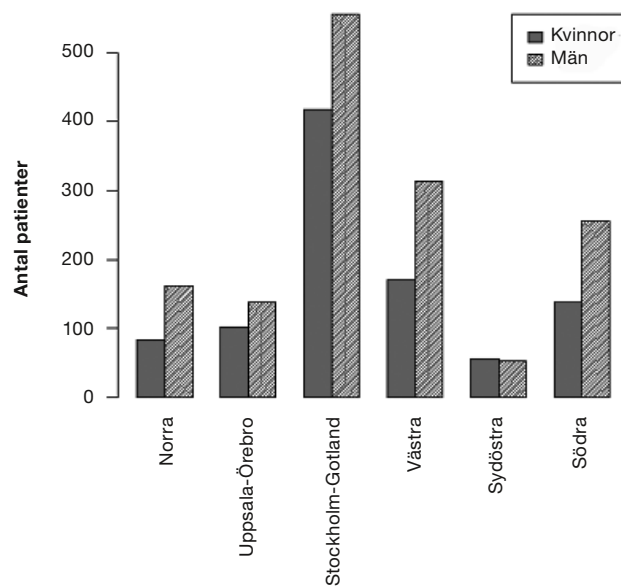
Patienterna inom respektive sjukvårdsregion delas in i den senast besökta vårdnivån. Regionen Stockholm-Gotland har cirka 44 % av sina registrerade patienter inom PSO Stockholm.

Figur 4. Patienter efter vårdnivå.



Könsfördelningen efter sjukvårdsregion

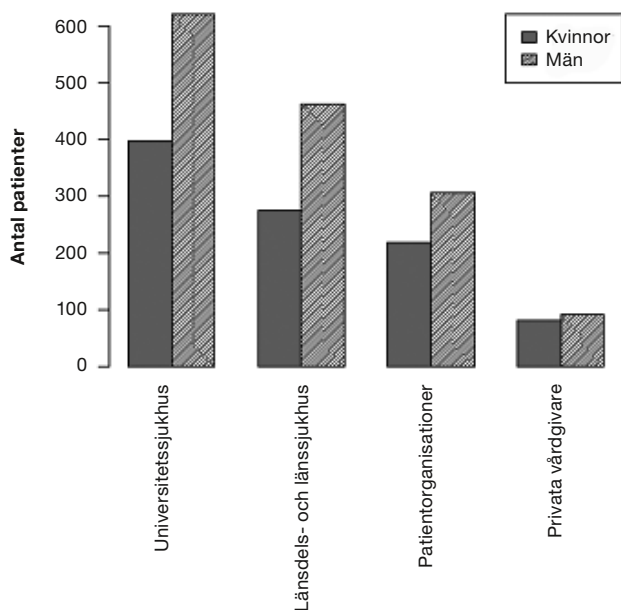
Figur 5. Patienter efter sjukvårdsregion samt kön.



Könsfördelning efter vårdnivå

Könsfördelningen efter vårdnivå. Figur 6 visar antalet kvinnor och män för varje vårdnivå.

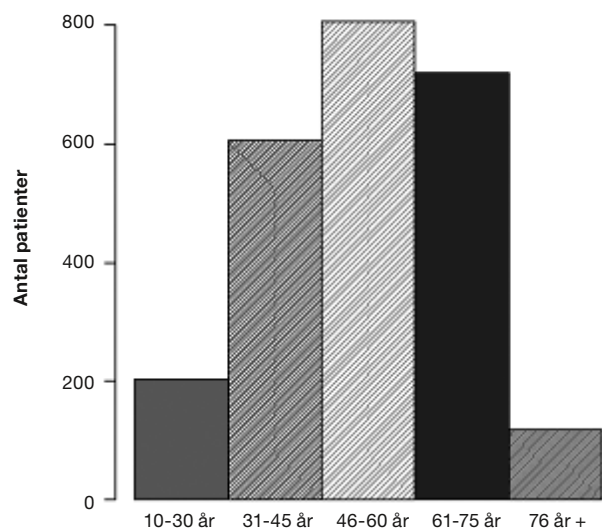
Figur 6. Patienter efter vårdnivå samt kön.



Ålder och kön
Åldersfördelningen

Åldersfördelningen visar att majoriteten av patienterna är i yrkesverksam ålder.

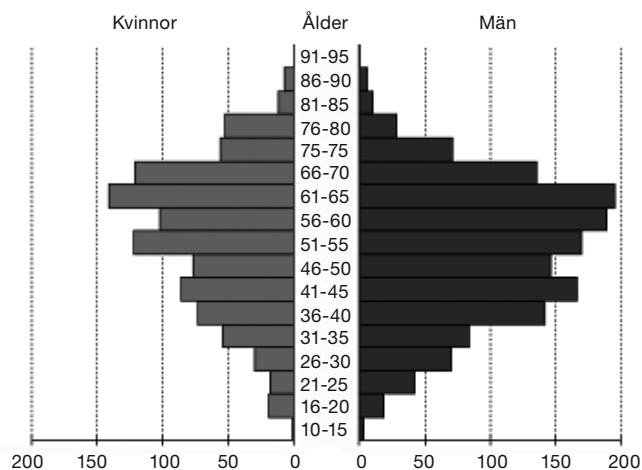
Figur 7. Åldersfördelningen bland patienterna.



Ålder fördelat på kön

Befolkningspyramid över samtliga patienter. Kvinnor och män får inte systemterapi i samma utsträckning registrerad. Sex av tio patienter registrerade i PsoReg (60 %) är män.

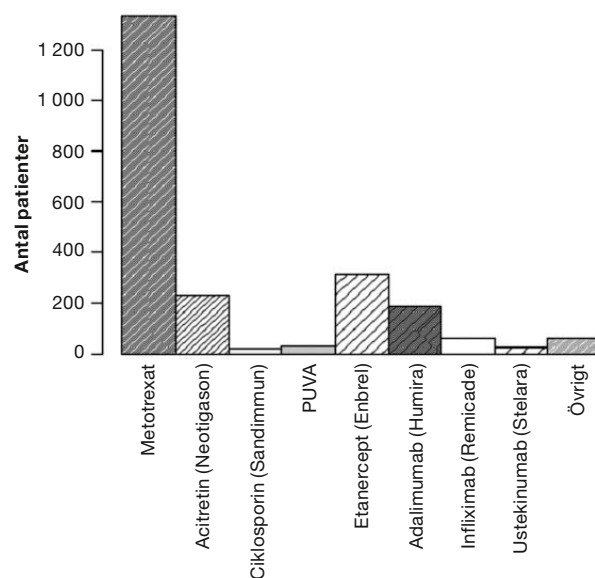
Figur 8. Befolkningspyramid över samtliga patienter.



Behandlingar

När uttaget av data gjordes den 24 juni 2010, hade 2 266 av 2 450 patienter registrerat en systembehandling. Tre fjärdedelar av patienterna har fått en icke-biologisk behandling och en fjärdedel har fått biologisk behandling.

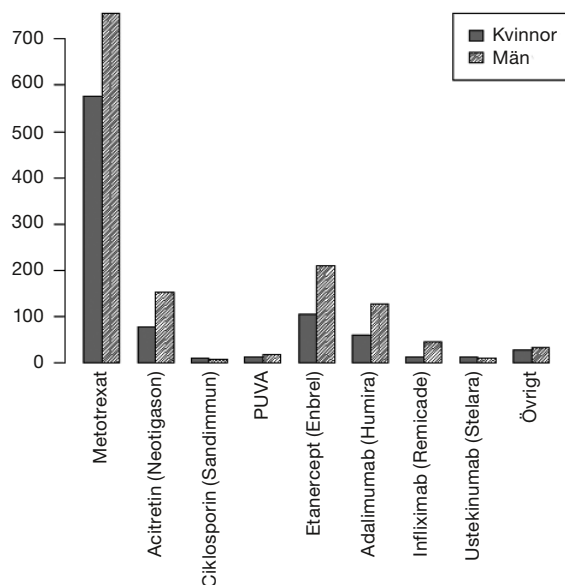
Figur 9. Behandlingar.



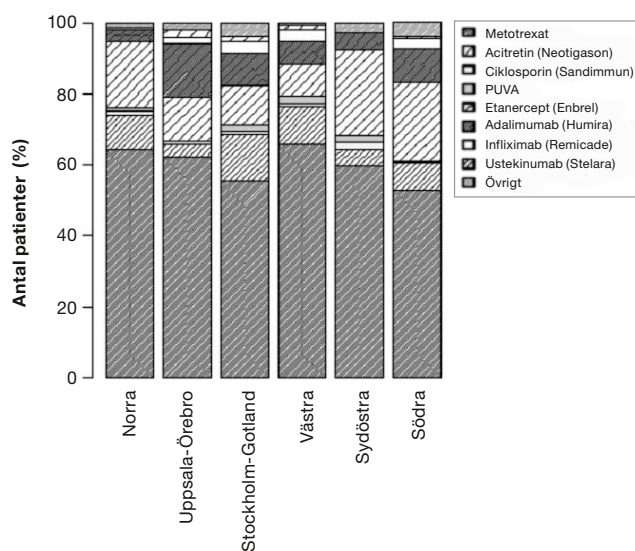
De fyra första behandlingarna tillhör de icke-biologiska läkemedlen (metotrexat, acitretin, ciklosporin och PUVA), medan de fyra följande tillhör de biologiska läkemedlen (etanercept, adalimumab, infliximab och ustekinumab). För definitionen av kategorin övrigt se Tabell II.

Behandlingen fördelat efter kön

Figur 10 visar ett diagram över hur fördelningen av behandlingarna ser ut mellan kvinnor och män.

Figur 10. Behandling könsfördelat.

Behandlingen hos sjukvårdsregionerna

I diagrammet nedan visas hur behandlingarna är procentuellt fördelade i varje sjukhusområde.

Figur 11. Behandling per sjukvårdsregion.

Tabell I. Andel patienter som får systembehandlingar.

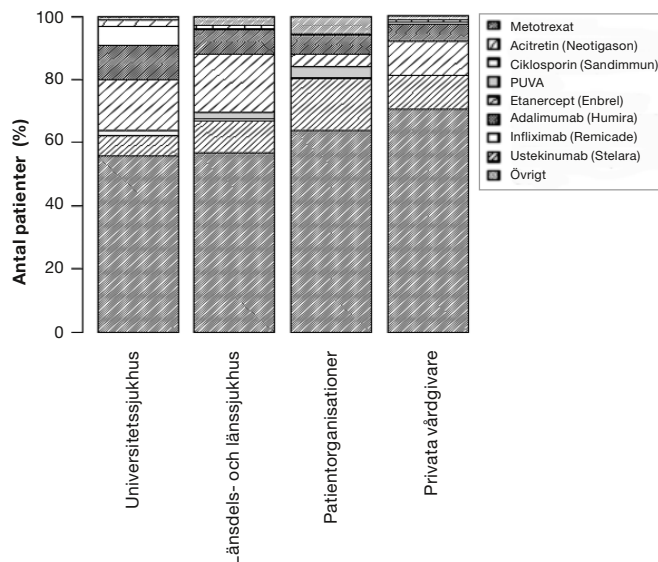
Grupp	Läkemedel	Antal	%
Icke-biologiska läkemedel n = 1 615; 71,3 %	Metotrexat	1 332	58,8
	Acitretin (Neotigason)	232	10,2
	Ciklosporin (Sandimmun)	20	0,9
	PUVA	31	1,4
Biologiska läkemedel n = 589; 26,0 %	Etanercept (Enbrel)	314	13,9
	Adalimumab (Humira)	189	8,3
	Infliximab (Remicade)	61	2,7
	Ustekinumab (Stelara)	25	1,1
Övrig behandling n = 62; 2,7 %	Tioguanin (Lanvis)	10	0,4
	Fumarsyra (Fumaderm)	15	0,7
	kombination icke-biologiska	34	1,5
	kombination två biologiska	3	0,1

I kategorin *icke-biologiska läkemedel* ingår patienter med icke-biologiska läkemedel som monoterapi. Därefter följer de *biologiska läkemedlen* både i form av monoterapi och i kombination med icke-biologiska läkemedel. I kategorin *övrig behandling* ingår tioguanin, fumarsyra och kombinationer av olika icke-biologiska behandlingar samt kombinationer av två olika biologiska läkemedel.

Behandling hos vårdnivåerna

Diagrammet beskriver hur behandlingarna är procentuellt fördelade mellan de olika vårdnivåerna.

Figur 12. Behandling per vårdnivå.



Biverkan

Tabell II. Rapporter från PsoReg i Läkemedelverkets databas 2007–11. Parentes visar antal biverkningar där samband inte bedömts föreligga.

Antal rapporter totalt	57
Antal rapporter med samband troligt (kv. 43 %; m. 57 %)	44
Antal biverkningar med samband troligt	51
Antal biverkningar med samband ej troligt	14
Antal biverkningar ej bedömda	0
Antal dödsfall	1
Antal dödsfall med samband troligt	1

Fördelning av biverkningar med samband på huvudgrupper

Tabell III. Fördelning av biverkningar enligt ovan med samband på huvudgrupper. Parentes visar antal biverkningar där samband inte bedömts föreligga.

10 (0) Allmänna symtom och fynd	5 (1) Blodbiv
4 (2) Cirkulationsbiverkningar	0 (1) Fetala biv
7 (1) Hudbiverkningar	7 (0) Infektionsassocierade biv
0 (1) Kollagenos Im-betingad	1 (0) Lever-/gallbiv
4 (0) Luftvägsbiverkningar	1 (2) Mag-tarmkanalens biv
1 (0) Muskulo-skeletala biv	5 (2) Neurologiska biv
3 (0) Psykiska biv	3 (4) Tumörer

Hur kvantifierar vi psoriasis – tre olika utfallsmått i samspel

Som Piet Heins citat i början av texten påminner oss om, är hälsan ett komplext begrepp. För att bedöma psoriasis inverkan på patientens liv måste vi använda en kombination av flera effektmått.

Måttlig till svår psoriasis är inte bara förknippad med psoriasisartropati men också med hjärt-kärlsjukdomar (1,2). Dessutom har psoriasis en stor inverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten, vilken inte nödvändigtvis står i proportion till den kliniska svårighetsgraden (5,6). Psoriasispatienter med sämre hälsorelaterad livskvalitet söker mer vård, oberoende av den kliniska svårighetsgraden (7). Även patientens arbetsbegränsning är förknippad med den hälsorelaterade livskvaliteten men inte med den kliniska svårighetsgraden (8). Sammanfattat innebär det att vi idag behöver olika komplimenterande utfallsmått för en holistisk beskrivning av psoriasis effekt på patientens hud och livskvalitet (9).

Det finns olika utfallsmått för bedömning av den kliniska svårighetsgraden och den hälsorelaterade livskvaliteten vid psoriasis. Hälsorelaterade livskvalitetsmått är ett viktigt komplement till den kliniska bedömningen av läkaren med den väl etablerade Psoriasis Area och Severity Index (PASI). Dermatology Life Quality Index (DLQI) är de mest använda livskvalitetsmåten för dermatologiska sjukdomar.

Sjukdomsspecifika mått som PASI är nödvändiga i effektstudier, som efterfrågas av tillsynsmyndigheter (Läkemedelsverket), i syfte att säkerställa att läkemedel har en bra klinisk effekt. Generiska (icke sjukdomsspecifika) livskvalitetsinstrumentet som EQ-5D är avgörande för kostnadsnyttoanalyser som uppskattar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Generiska mått tillåter att man jämför kostnader och vinster mellan medicinska terapier inom olika sjukdomsområden. Generiska livskvalitetsinstrumentet som EQ-5D efterfrågas av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) som beslutar om vilka läkemedel som ska ingå i högkostnadsskydden.

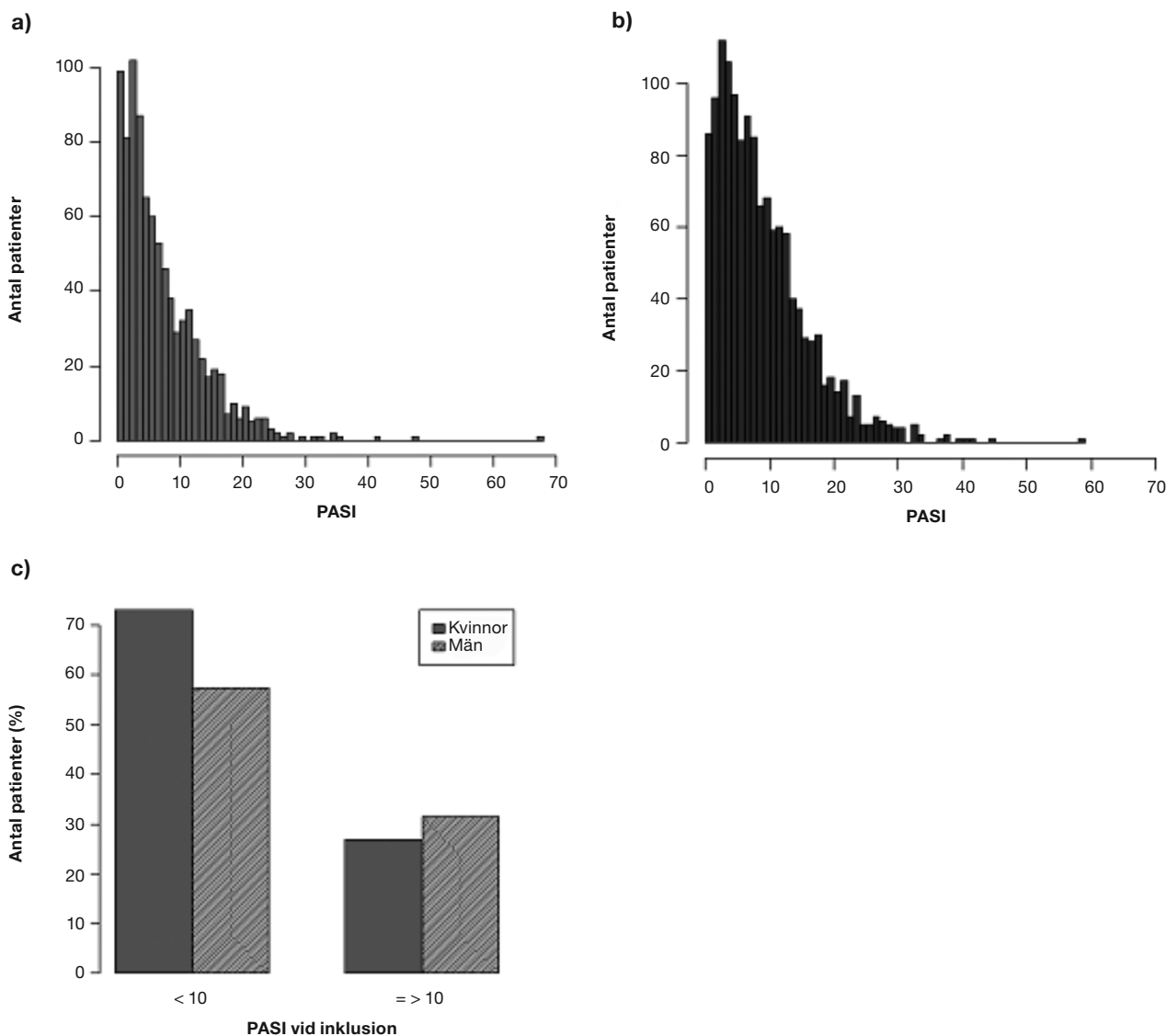
Båda livskvalitetsmåten EQ-5D och DLQI är patientrapporterade och betecknas som PROMs, patient-reported outcome measures eller patientrapporterade utfallsmått. PROMs visar hur patienterna själva upplever sin sjukdom och sin hälsa under behandling. Introduktionen av PsoReg för fyra år sedan har medfört att insamlingen av PROMs blivit en nationell rutin i psoriasisvården, vilket har medfört en förbättrad kommunikation mellan vårdgivare och patient.

PASI vid inklusionstillfället

Svårighetsgraden av psoriasis vid inklusion i PsoReg mäts med Psoriasis Area and Severity Index (PASI). PASI bygger på hur utbredd sjukdomen är och hur uttalade utslagen är beträffande t.ex. fjällning och rodnad. PASI över 10 rekom-

menderas som kriterium för övervägande av insättande av biologiska läkemedel. Att många patienter i registret har en PASI < 10 beror på att de redan har behandlats med en systemterapi innan registreringstillfället.

Figur 13. PASI vid inklusion.



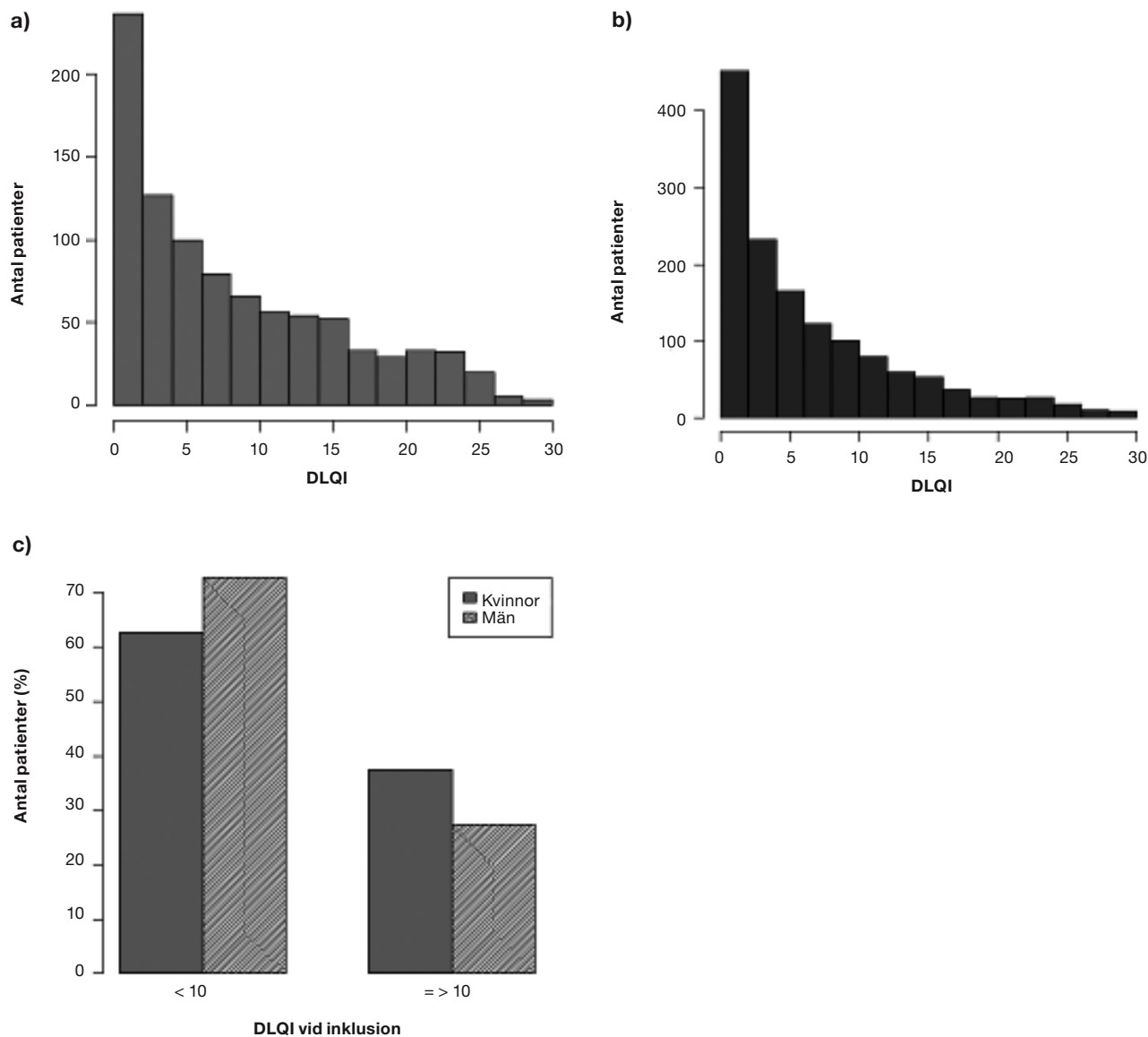
Av totalt 2 450 patienter har 2 264 patienter registrerat ett PASI-värde vid inklusionstillfället, varav 896 var kvinnor (Figur 13 a) och 1 368 var män (Figur 13 b). Relation mellan PASI över och under 10 visas i Figur 13 c.

DLQI vid inklusionstillfället

Organspecifik påverkan av livskvaliteten har mätts med Dermatology Life Quality Index (DLQI) vid inklusion i PsoReg. Indexvärdet från DLQI blir högre ju mer påverkad patienten

är av sin sjukdom. DLQI över 10 rekommenderas som kriterium för övervägande av insättande av biologiska läkemedel. Många patienter har ett DLQI < 10 då de redan haft en behandling med systemterapi när de registrerades i PsoReg.

Figur 14. DLQI vid inklusion.

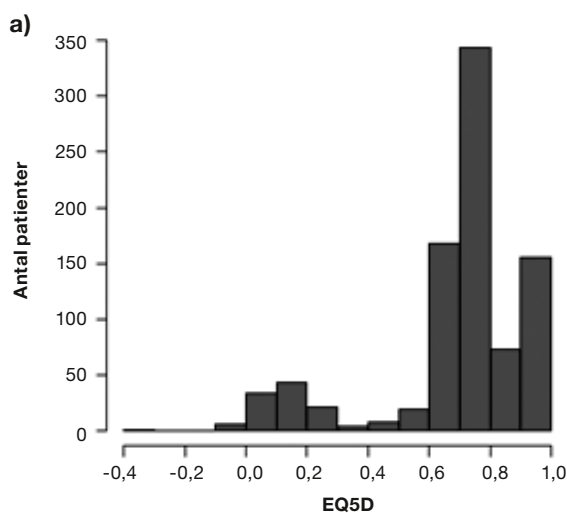


Av totalt 2 450 patienter har 2 350 patienter registrerat ett DLQI-värde vid inklusionstillfället, varav 936 kvinnor (Figur 14 a) och 1 414 män (Figur 14 b). Relation mellan DLQI över och under 10 visas i Figur 14 c.

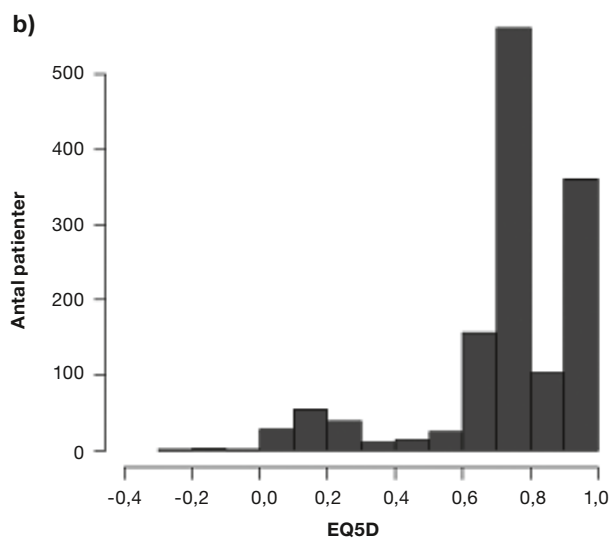
EQ-5D vid inklusionstillfället

Generell påverkan på livskvaliteten mäts med EQ-5D. Detta instrument kan användas för alla sjukdomar och på så sätt kan förlusten i livskvalitet jämföras mellan olika sjukdomar. Indexvärdet från EQ-5D blir lägre ju mer påverkad en patient är av sin sjukdom.

Figur 15. EQ-5D vid inklusion.



Figur 15. EQ-5D vid inklusion.



Av totalt 2 450 patienter har 2 228 patienter registrerat ett EQ-5D-värde vid inklusionstillfället, varav 874 kvinnor (Figur 15 a) och 1 354 män (Figur 15 b).

Referenser

1. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296(14):1735–41.
2. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19(3):225–30.
3. Schmitt-Egenolf M. Psoriasis therapy in real life: the need for registries. *Dermatology* 2006;213(4):327–30.
4. Schmitt-Egenolf M. PsoReg--the Swedish registry for systemic psoriasis treatment. The registry's design and objectives. *Dermatology* 2007;214(2):112–7.
5. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(6):383–92.
6. Kirby B, Richards HL, Woo P, et al. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *Journal of the American academy of Dermatology* 2001;45(1):72–6.
7. Sato R, Milligan G, Molta C, et al. Health related quality of life and healthcare resource use in European patients with plaque psoriasis: an association independent of observed disease severity. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(1).
8. Schmitt JM, Ford DE. Work limitations and productivity loss are associated with health-related quality of life but not with clinical severity in patients with psoriasis. *Dermatology* 2006;213(2):102–10.
9. Norlin J, Steen Carlsson K, Persson U, et al. Analysis of Three Outcome Measures in Moderate to Severe Psoriasis –A Registry Based Study of 2.450 Patients. Submitted.

För information om PsoReg var god se www.kvalitetsregister.se/arets_register/ovriga_omraden/psoreg

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

