

# Läkemedelsbehandling av psoriasis

## – ny rekommendation

Läkemedelsverket arrangerade den 23–24 mars 2011 ett expertmöte för att bland annat göra en värdering av de biologiska läkemedel som används vid psoriasisjukdomen. Dessa rekommendationer är dock även en uppdatering av övriga behandlingsmetoder som beskrevs i rekommendationerna från 2006.

Synen på psoriasisjukdomen har förändrats i och med den allt större insikten om sjukdomens komplexitet och heterogenitet. Det som syns på huden som psoriasisutslag kan vara resultatet av olika biologiska processer med delvis olika bakgrund. Diskussionen om psoriasis som en systemsjukdom har bidragit med en ny dimension på sjukdomen vilket kommer att påverka det medicinska omhändertagandet av patienten.

### Sammanfattning

Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll och som drabbar 2–3 % av befolkningen. Vid begränsad utbredning rekommenderas utvärtes glukokortikoid, eventuellt i kombination med kalcipotriol. Dessa patienter kan ofta behandlas i primärvården.

Patienter med utbredd eller terapieresistent psoriasis bör handläggas av dermatolog. Vid mer utbredd psoriasis provas ofta först smalbands-UVB och vid otillräcklig effekt traditionell systemisk behandling med metotrexat, acitretin eller PUVA.

Biologiska läkemedel är effektiva nytillskott för behandling av svår psoriasis och psoriasisartrit som inte svarat på eller är intoleranta mot traditionell systemisk behandling. TNF-hämmarna får idag ses som förstahandsalternativ när man överväger att sätta in biologisk behandling. Ustekinumab är en antikropp mot interleukin-12/23, och ett behandlingsalternativ i de fall som inte svarat på TNF-hämmare eller där behandling med TNF-hämmare ansetts mindre lämplig. Ciklosporin används främst som korttidsbehandling i svåra terapieresistenta fall.

Ungefär en tredjedel av psoriasispatienterna utvecklar ledbesvär. Vid lindrig ledsjukdom inleds behandling med NSAID-preparat, eventuellt med tillägg av lokala steroidinjektioner. Om inflammatoriska ledsymtom av polyartritkaraktär kvarstår trots NSAID-behandling, eller om begynnande leddeformiteter, funktionsinskränkning och/eller röntgenologiska leddestruktioner föreligger, bör patienten remitteras till reumatolog.

### Psoriasis – genetik, patogenes, klinik och samsjuklighet

Psoriasis är en vanlig kronisk hudsjukdom där immunsystemet spelar en central roll. 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. 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.

#### 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.

Tabell I. Livstidsrisken att få psoriasis.

Båda föräldrarna friska	Utan sjukt syskon	4 %
	Med sjukt syskon	24 %
En förälder har psoriasis	Utan sjukt syskon	28 %
	Med sjukt syskon	51 %
Båda föräldrarna har psoriasis	Utan sjukt syskon	65 %
	Med sjukt syskon	83 %

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.

#### 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. Hur HLA-C bidrar till psoriasis är dock oklart.

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 (för ytterligare detaljer, v.g. se bakgrundsmanus, Mona Stähle). Huvuddelen av dessa gener involverar tre centrala biologiska processer: NF-kappaB-

signalering, T-cellsdifferentiering och epidermal differentiering. LCE3 (late cornified envelope gene cluster) är den enda hudspecifika genen som visar säkerställd association till psoriasis.

## Patogenes

Hur psoriasis uppstår är ännu inte klarlagt. I huden karakteriseras sjukdomen av störd differentiering och hyperproliferation av keratinocyter, kärnlybildning samt ett inflöde av inflammatoriska celler. Numera betecknas psoriasis som en genetiskt programmerad process som kan triggas av olika stimuli, såsom infektioner, läkemedel, trauma, och där regleringen av den uppkomna inflammationen fallerar. Här samspelar såväl det medfödda som det adaptiva immunsystemet med komponenter i målorganet huden.

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. Något säkert antigen har dock ännu inte identifierats.

Mekanism för hur den kroniska inflammatoriska processen etableras i huden är inte klarlagd, 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 på nytt vid en given signal. Den kliniska observationen att psoriasisutslag återkommer ofta på exakt samma kroppslokal kan stödja denna hypotes.

## 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 Västafrika (0,3 %) och Asien (0,1 %).

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. 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 som debuterar tidigt och har hög ärftlighet och typ II med debut efter 40 år och betydligt lägre eller ingen ärftlighet.

Psoriasis är en klinisk diagnos. Det finns ännu inget laboratorieprov eller annat test för att säkerställa diagnosen. Sjukdomen drabbar män och kvinnor i samma omfattning. 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. Den vanligaste formen av sjukdomen är psoriasis vulgaris (75–80 % av samtliga fall) med rodnade, fjällande, välavgränsade plack som i typiska fall drabbar kroppens sträcksidor och hårbotten. Hos en knapp femtedel, oftast yngre, uppträder psoriasis akut som så kallad droppformad psoriasis (guttat psoriasis),

med utbredda oftast mindre lesioner över stora delar av kroppen. Guttat psoriasis kan övergå i kronisk plackpsoriasis, men hur ofta detta sker är ännu inte klarlagt. Andra kliniska variationsformer är pustulär psoriasis, psoriasiserythrodermi, invers psoriasis, palmoplantar psoriasis och acrodermatitis continua (Hallopeau). Olika typer av nagelförändringar uppträder hos upp till 50 % av individer med psoriasis. Nagelpsoriasis anses vara en indikator på ökad risk för ledsjukdom och uppträder hos cirka 80 % av individer med psoriasisartrit.

Vid pustulos psoriasis (PPP) uppträder varblåsor i handflator och på fotsulor. PPP kan förekomma tillsammans med psoriasis och har ansetts vara besläktad med psoriasis. PPP har dock en distinkt genetisk bakgrund liksom epidemiologi och drabbar huvudsakligen medelålders kvinnor och har en stark koppling till rökning.

## 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. Streptokockinfektion har mycket stark koppling framför allt till guttat psoriasis. 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. Till läkemedel som kan provocera ett insjuknande, försämra psoriasis eller framkalla en terapivikt hör litium, klorokin och interferon. Alkohol och cigarett-rökning har diskuterats som riskfaktorer och enstaka rapporter ger stöd för att åtminstone rökning kan ha en negativ inverkan på sjukdomen.

## Samsjuklighet

### Psoriasisartrit

Huruvida psoriasisartrit ska betraktas som en associerad sjukdom eller som en klinisk variant kan diskuteras. Vid psoriasis är emellertid smärta från lederna vanlig och drabbar i någon form upp till en tredjedel av patienterna. Korrelationen mellan svårighetsgraden av hudpsoriasis och ledsjukdomen är dock låg; en patient med utbredd psoriasis i huden kan helt sakna ledbesvär och vid svår artrit kan hudsymtomen vara lindriga.

### Hjärt-kärlsjukdom

Det finns belägg för att psoriasis, åtminstone vid svår behandlingskrävande sjukdom, är associerad med en ökad risk för att utveckla hjärt-kärlsjukdom. 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 psoriasisjukdomen och/eller modifiering av livsstilen.

### Immunologiska sjukdomar

Vissa immunologiska sjukdomar förekommer oftare än förväntat tillsammans med psoriasis. En ökad prevalens av Crohns sjukdom, ulcerös colit och även multipel skleros har rapporterats hos individer med psoriasis samt deras nära släktingar.

### Ögonsjukdomar

Vid svår psoriasis kan ögoninflammationer såsom främre uveit och episclerit förekomma.

### Utvärtes tillförda läkemedel

#### Mjukgörande och avfjällande preparat

Mjukgörande medel ökar hydreringsgraden, förbättrar barriärfunktionen och har en avfjällande effekt på psoriasisplack. Därmed underlättas penetration av läkemedel och UV-ljus.

Tillsats av salicylsyra ökar den keratolytiska effekten men ska inte användas före ljusbehandling (se nedan).

#### Biverkningar

Lokal sveda och hudirritation. Vid behandling av stora hudområden med salicylsyra finns en klar risk för salicylsyraintoxikation. Denna risk är större hos barn.

#### Graviditet

Lokalbehandling med salicylsyra kan användas på begränsade områden. Övriga mjukgörande medel kan användas obegränsat.

#### Glukokortikoider

Glukokortikoider har en antiinflammatorisk och immunmodulerande effekt. Effektmässigt kan lokalbehandlingsmedel med glukokortikoider delas in i fyra grupper: milda (I), medelstarka (II), starka (III) och extra starka (IV).

Koncentrationsangivelsen i procent anger inte vilken styrka preparatet har. Effekten av glukokortikoiden är inte bara beroende av dess potens utan även av penetration in i huden. Ocklusion kan ge upp till 20 gånger högre penetration. Vehikeln är också betydelsefull (salva ger vanligen högst penetration).

#### Dosering

Startdos är en till två gånger dagligen till god klinisk effekt, därefter nedtrappning, annars risk för rebound-fenomen.

#### Användningsområde

Grupp I–II-preparat används vid förändringar i ansiktet och intertriginöst. I övrigt används medel tillhörande grupp III (–IV) hos vuxna.

Lokala glukokortikoider är kosmetiskt tilltalande, men en nackdel är att abrupt utsättning ofta leder till en snabb uppblussning med en situation som är sämre än utgångsläget (rebound-effekt) (Evidensgrad 5).

### Graviditet

Lokalbehandling med hydrokortison kan utan risk ske under graviditeten. Vid bruk av potenta glukokortikoider (grupp II–IV) bör behandling av stora kroppsytor, speciellt under ocklusion, undvikas under lång tid.

### Biverkningar

Kända biverkningar vid överdrivet bruk är hudatrofi, telangiektasier, striae, hypertrikos, rosacea och perioral dermatit. Systemeffekter kan uppkomma när glukokortikoider i grupp III–IV används på stora hudytor, under ocklusion och hos barn. Sensibilisering avseende både glukokortikoid och vehikel finns rapporterat.

### Kalcipotriol\*

Kalcipotriol är en vitamin D<sub>3</sub>-analog, som har en hämmande effekt på proliferationen av keratinocyter och stimulerar differentiering av keratinocyter.

### Klinisk effekt

Jämförbar med den som uppnås med utvärtes grupp III-glukokortikoider, men effekten kommer långsammare (Evidensgrad 1a).

### Dosering

Appliceras en till två gånger dagligen. Bäst effekt fås om man inleder med behandling två gånger dagligen i fyra veckor. Total veckodos bör ej överskrida 100 g/vecka hos vuxna (se nedan). Hos barn ska användningen begränsas till maximalt 30 % av kroppsytan och veckodosen ska anpassas efter ålder. Vid behandling av ansiktet och intertriginösa områden är risken för lokal irritation större än på övriga hudområden.

### Graviditet

Kan ges vid graviditet.

### Försiktighet

Nedsatt njurfunktion ger risk för hyperkalcemi.

### Biverkningar

Vanligast är hudirritation. Kalciumomsättningen i kroppen påverkas vid doser över 5 mg kalcipotriol/vecka (exempelvis 100 g salva; totalmängden kalcipotriol måste beaktas om olika läkemedelsformer används samtidigt). Kontaktallergier är sällsynta.

\*När detta skrivs är det oklart om kalcipotriol kommer att finnas tillgängligt som lokalbehandling på den svenska marknaden.

**Betametason-kalcipotriol**

Fast kombination av glukokortikoid grupp III och kalcipotriol.

**Klinisk effekt**

Framför allt en snabbare insättande effekt än med kalcipotriol som monoterapi.

**Dosering**

Appliceras en gång dagligen i upp till fyra veckor och därefter kan behandlingen fortsätta under successiv nedtrappning till två gånger per vecka, eller med enbart kalcipotriol\*. Vid snabb utsättning risk för reboundeffekt. Total veckodos bör inte överskrida 100 g/vecka hos vuxna och användningen ska begränsas till maximalt 30 % av kroppsytan.

**Användningsområde**

Ska inte användas i ansiktet och intertriginöst.

**Graviditet**

Se ovan under glukokortikoider.

**Biverkningar**

Mindre risk för hudirritation jämfört med kalcipotriol som monoterapi. För övrigt se ovan under glukokortikoider respektive kalcipotriol.

**Barn**

Studier av effekt och biverkningar på barn och ungdomar under 18 års ålder saknas. Kombinationen används dock på äldre barn och tonåringar, men över begränsade hudytor och med samma restriktioner som för potenta glukokortikoider och kalcipotriol – se dessa preparatgrupper ovan.

**Ditranol**

Ditranol, som är ett ex tempore-preparat, har en proliferationshämmande effekt.

**Klinisk effekt**

Långsamt insättande i jämförelse med lokala glukokortikoider och kalcipotriol, men oftast ses en mer långvarig remission. Ditranol kombineras oftast med UVB-behandling.

**Dosering**

20–30 minuters applikation. Därefter avtvättning med ljummet vatten (högst 30°C).

**Användningsområde**

Ej intertriginöst eller på labil psoriasis.

**Graviditet**

Kan användas vid graviditet.

**Biverkningar**

Lokal irritation och missfärgning av hud, hår och textilier. Inga systemiska biverkningar.

**Kalcineurinhämmare**

Kalcineurinhämmarna har en inflammationshämmande och immunmodulerande effekt utan glukokortikoidernas risk för hudatrofi. Det finns två produkter tillgängliga, takrolimus med två styrkor 0,03 och 0,1 % i en salvberedning och pimekrolimus i en kräm. Dessa har dock inte psoriasis som godkänd indikation utan atopiskt eksem, men har off-label använts med framgång på psoriasis i ansiktet och intertriginöst.

**Ljusbehandling**

UV-behandling av psoriasis har använts i mer än 50 års tid och ingår nu bland standardterapierna. Verkningsmekanismerna är ofullständigt kända, men bland annat har minskad DNA-syntes, påverkan på immunsystemet, inflammatoriska mediatorer och vitamin D-metabolismen påvisats. Idag används i huvudsak UVB-rör med ett smalt spektrum runt 311 nm, som ges 2–3 gånger/vecka. Applikation av mjukgörande medel före ljusbehandling ökar transmissionen av UV och kan påskynda läkning. Vissa preparat, framför allt de som innehåller salicylsyra och tjocka lager av vaselin, blockerar i stället UV-ljus och ska därför undvikas.

**UVB****Bredbands-UVB (290–320 nm)**

Cirka 80 % av patienterna läker efter i genomsnitt 25 behandlingar (Evidensgrad Ia). Remissionstiden är vanligen 2–3 månader.

**Smalbands-UVB (311 ± 2 nm)**

I jämförande studier har smalbands-UVB visat bättre effekt med snabbare läkning än bredbands-UVB. Remissionstiden är i genomsnitt tre månader.

**Kombinationsbehandling med UVB**

Det positiva värdet av kombination med acitretin (Re-UVB) är väl dokumenterat för bredbands-UVB. Även för smalbands-UVB finns studieresultat som pekar i samma riktning. Metotrexat i kombination med bredbands-UVB ger synergistisk effekt.

Studier av kombination med kalcipotriol\* visar motsäggande resultat. Möjligen kan den kumulativa UVB-dosen reduceras.

Kombination med lokala glukokortikoider ger ingen additiv effekt och kan eventuellt förkorta remissionstiden.

Inga studier finns med kombinationen kalcipotriol/betametason och ljusbehandling.

**Biverkningar**

Vid ljusbehandling finns en oro för ökad risk för hudcancer. Bredbands-UVB anses dock som en mycket säker terapiform med avseende på detta. När det gäller smalbands-UVB har djurstudier visat ökad cancerrisk jämfört med bredbands-UVB. Någon ökad risk hos behandlade patienter har dock inte observerats, men uppföljningstiden är begränsad.

**Graviditet**

UVB-behandling kan användas vid graviditet.

**Buckybehandling**

Bucky är en lågenergetisk strålning, vars våglängdsområde ligger mellan ultraviolett och röntgenstrålning. Cirka hälften av den givna dosen, som mäts i Gray (Gy), absorberas i hudens yttersta 0,5 mm. Behandlingen används framför allt i hårbotten, invers psoriasis och på terapiresistenta plack. Risken för hudcancerutveckling bedöms som låg, om den kumulativa dosen per hudyta inte överstiger 100 Gy och det går minst sex månader mellan behandlingstillfällena. Bucky-behandling ges ej till gravida.

**PUVA (psoralen + UVA 320–400 nm)**

Vid PUVA-behandling ges en kombination av psoralener och UVA-ljus. Psoralener är en grupp substanser, furokumariner, som förekommer i olika växter. Psoralener kan ges peroralt eller topiskt i form av bad. Psoralener som administreras peroralt är 8-metoxypsoralen (8-MOP) och 5-metoxypsoralen (5-MOP). För bad-PUVA används vanligen 4,5',8-trimetylspsoralen (TMP). Ljusbehandling ges en till tre timmar efter tablettintag respektive inom 15 minuter efter badbehandling. Jämfört med UVB är PUVA effektivare, framför allt vid utbredd psoriasis. Remissionstider på över ett år har rapporterats.

**Indikation och behandlingsanvisning**

Svår psoriasis där UVB inte ger effekt, speciellt hos äldre patienter. För peroral PUVA rekommenderas 8-MOP i första hand. Behandling ska ges två gånger per vecka. Underhållsbehandling ska inte ges. Manliga genitalia ska skyddas under ljusbehandling. Vid fler än 200 behandlingar med peroral PUVA rekommenderas långvarig uppföljning även efter avslutad ljusbehandling på grund av ökad risk för hudcancer.

*Kombinationsbehandling med PUVA och acitretin (Re-PUVA)* rekommenderas i första hand och ger ökad effekt och en kraftig minskning av ackumulerad UVA-dos. Tillägg av kalcipotriol\* till PUVA kan ge viss ökad effekt och minskad UV-dos. Lokala glukokortikoider som tillägg ger snabbara läkning och lägre UVA-doser, men snabbare recidiv har observerats.

**Biverkningar**

Vid peroral PUVA finns en dosberoende ökad risk för utveckling av skivepitelcancer. Denna risk är inte lika tydlig för basaliom och melanom. Ökad cancerrisk är inte visad för bad-PUVA med tripsoralen.

**Graviditet**

Peroral PUVA bör undvikas.

**Traditionell systemisk behandling****Utvärdering och behandlingsmål**

Ett vedertaget sätt att mäta psoriasis svårighetsgrad är med hjälp av PASI (Psoriasis Area and Severity Index), som skattar graden av fjällning, rodnad och tjocklek av huden samt utslagens utbredning. PASI visar procentuell förbättring vid en viss tidpunkt jämfört med PASI vid behandlingsstart. Ofta kompletteras PASI med patientens egen upplevelse av sjukdomens svårighetsgrad med DLQI (Dermatology Life Quality Index). Vid  $DLQI \leq 5$  anses psoriasisjukdomen inte påverka det dagliga livet i någon högre utsträckning. Svår psoriasis brukar ofta definieras som  $PASI \geq 10$  och  $DLQI \geq 10$ . PASI tar dock inte hänsyn till att psoriasis på vissa kroppsytor kan upplevas som betydligt mer funktionsnedsättande än på andra lokaler. Graden av psoriasis och eventuellt inslag av psoriasisartrit viktas också vid val av systemläkemedel.

Utvärdering av effekten av given behandling sker lämpligen efter tre till fyra månader (Figur 1). Om PASI förbättrats med  $\geq 75\%$  föreslås oförändrad behandling. Detsamma gäller om PASI förbättrats med 50–75 % och  $DLQI \leq 5$ . Om PASI förbättrats med 50–75 % och  $DLQI \geq 5$ , eller om PASI förbättrats med  $< 50\%$  föreslås dosjustering, terapibyte inklusive lämplig kombinationsbehandling. För att kunna utvärdera långtidseffekterna av given systemisk behandling bör alla patienter som behandlas med ett systemiskt läkemedel registreras i det nationella kvalitetsregistret för psoriasis ([www.PsoReg.org](http://www.PsoReg.org)) och/eller psoriasisartrit (Svenska Psoriasisartritregistret).

**Acitretin****Verkningsmekanism**

Acitretin är en retinoid, ett syntetiskt A-vitaminderivat, som modulerar celldifferentieringen med antiproliferativ och immunmodulerande effekt.

**Kinetik**

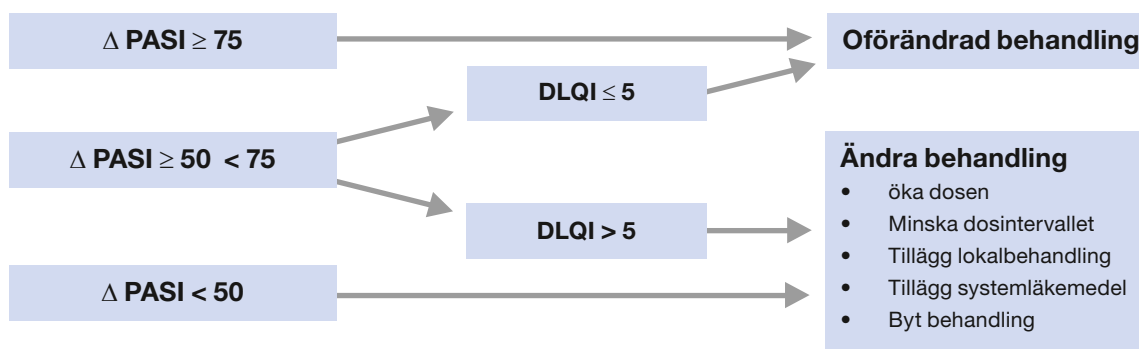
Acitretin kan, framför allt vid samtidig användning av alkohol, återomvandlas till etretinat som elimineras mycket långsamt (månader till år).

**Klinisk effekt**

God vid pustulös eller erythroderm psoriasis och hyperkeratotisk hand- och fotpsoriasis. Icke fullt så god effekt vid plackpsoriasis (PASI75 20–40 efter åtta veckor). Det tar upp till sex månader innan fullgod effekt uppnås.

**Figur 1. Definition av behandlingsmål vid behandling av medelsvår–svår psoriasis med systemiska läkemedel.**

$\Delta$  PASI (Psoriasis Area and Severity Index) visar procentuell förbättring av PASI jämfört med PASI vid behandlingsstart. DLQI (Dermatology Life Quality Index) är ett mått på patientens egen upplevelse av psoriasisens svårighetsgrad. För att behandlingen av psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör PASI ha förbättrats med minst 50 % och DLQI vara  $\leq 5$ .



Modifierat efter "Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Mrowietz, et al. Arch Dermatol Res 2011;303(1):1–10".

**Biverkningar**

Som vid hypervitaminos A (mukokutan torrhet, håravfall och hyperlipidemi). Muskuloskeletala förändringar är ovanliga. Riktad röntgenundersökning rekommenderas vid atypiska muskuloskeletala symtom. Svåra leverskador förekommer i sällsynta fall.

**Användningsområde**

Särskilt vid pustulös eller erythroderm psoriasis, hyperkeratiskt hand- och fotpsoriasis samt PPP. Bättre effekt i kombination med UVB (ReUVB) eller PUVA (RePUVA). Är ett alternativ till patienter med malignitetsrisk. Acitretin är ett specialistpreparat.

**Kontraindikationer**

Graviditet. Kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Uttalad hyperlipidemi.

**Dosering**

Börja med 10 mg och öka 10 mg varannan vecka upp till för mycket biverkningar och sänk sedan till tolererbar dos. Vanlig dosering är 25–35 (-50) mg per dag.

*Barn* kan behandlas med acitretin, framför allt vid erythroderm eller pustulös psoriasis, i dosen 0,5–1 mg/kg/dag.

**Provtagning före behandlingsstart**

Hb, leukocyter och trombocyter, ALAT, ALP, kreatinin, triglycerider, kolesterol. Graviditetstest (se under graviditet och amning).

**Provtagning under behandling**

ALAT, ALP, triglycerider och kolesterol kontrolleras efter fyra och åtta veckor och därefter var fjärde månad.

**Graviditet och amning**

Retinoider är starkt teratogena. För kvinnor i fertil ålder görs graviditetstest före behandlingsstart, därefter varje månad upp till två år efter avslutad behandling. Behandling förutsätter fullgod antikonception fyra veckor före, under behandlingen, samt under två år efter avslutad behandling. Amning är kontraindicerad.

**Ciklosporin****Verkningsmekanism**

Immunosuppressiv och antiinflammatorisk verkan genom bland annat påverkan på cytokinomsättningen.

**Kinetik**

Utsöndras framför allt via gallan. Elimineringstid hos friska 6,3 timmar upp till 20,4 timmar hos personer med svår leversjukdom.

**Klinisk effekt**

God. Även viss effekt vid psoriasisartrit.

**Biverkningar**

Funktionell och morfologisk nefrotoxicitet. Hypertoni, hypertrikos, gingivahypertrofi, tremor.

**Användningsområde**

I första hand korttidsbehandling av svår psoriasis som ej svarat på annan systemisk behandling. Behandlingstiden bör om möjligt inte överstiga ett år. Vid psoriasisartrit där annan disease modifying antirheumatic drug (DMARD) är olämplig. Snabbt insättande effekt efter fyra veckor (PASI 75 60–70 %). Specialistpreparat.

**Kontraindikationer**

Tidigare omfattande och samtidig PUVA-behandling. Nedsatt njurfunktion. Svår infektionssjukdom.

**Försiktighet**

Tidigare eller pågående hudmalignitet, svår hypertoni, njurfunktionsnedsättning.

Tidigare omfattande UVB- eller Buckybehandling.

**Dosering**

Doseringen är normalt 2,5–5 mg/kg/dag. Vid denna dosering är koncentrationsbestämningar av ciklosporin icke indicerade.

*Barn* kan behandlas och i så fall i samma dosering.

**Interaktioner**

Ett flertal viktiga interaktioner, till exempel med NSAID, johannesört m.m., se FASS.

**Graviditet och amning**

Kan användas vid graviditet i samråd med specialistmödravården.

Amning är kontraindicerad.

**Provtagning före behandlingsstart**

Blodtryck vid tre separata dagar. Blodstatus: Hb, leukocyter, trombocyter. Njurfunktionsprover: S-kreatinin vid tre separata tillfällen, urinstatus, eventuellt GFR. Leverfunktionsprover: S-ALAT, S-ALP.

**Provtagning under behandling**

Blodtryck samt ovanstående prover, utom blodstatus, kontrolleras regelbundet med två till sex veckors intervall.

**Metotrexat (MTX)****Verkningsmekanism**

Folsyraantagonist som förhindrar reduktion av folsyra till folinsyra. Antiproliferativ, immunosuppressiv och antiinflammatorisk effekt.

**Kinetik**

Huvuddelen elimineras via njurarna i oförändrad form inom 24 timmar.

**Klinisk effekt**

God. Effekt ses efter sex veckors behandling, men det kan dröja upp till fyra månader innan full effekt uppnås (PASI 75 cirka 30–60 %). Många patienter tolererar MTX väl under lång tid utan biverkningar. Medlet har även effekt vid psoriasisartrit.

**Biverkningar**

Benmärgssuppression, leverfibros/cirros samt pneumonit är allvarliga biverkningar. Illamående är vanligt. Folinsyra är antidot. Tillägg av folsyra rekommenderas för att minska risken för gastrointestinala biverkningar och aminotransferasstegegring.

**Användningsområde**

Svårare psoriasisformer och psoriasisartrit. Kan även vara aktuellt vid medelsvår psoriasis. Kan kombineras med UVB och TNF- $\alpha$ -hämmare. Kombination med PUVA rekommenderas inte. Specialistpreparat.

**Kontraindikationer**

Graviditet, påtagligt nedsatt njur- och leverfunktion, svår benmärgspåverkan, följsamhetsproblem, alkoholproblem, peptiskt sår och infektion.

**Dosering**

Vanlig startdos är 5 till 10 mg/vecka med snabb upptitrering till 15 mg/vecka och vid behov 20 mg/vecka. I undantagsfall kan högre dos krävas och man bör då också överväga injektionsform. Metotrexat bör ges som en engångsdos per vecka och i undantagsfall som tredelad dos över 24 timmar vid illamående. Tillägg av folsyra 5 mg ges en gång per vecka ett dygn efter metotrexatdosen.

*Barn* kan behandlas (0,2–0,4 mg/kg/v) och MTX är som regel förstahandsval vid systembehandling av barn med svår plackpsoriasis.

**Interaktion**

Lågdosbehandling med acetylsalicylsyra utgör inga problem. Kombinationen av NSAID och lågdos-metotrexat orsakar oftast inga problem, men NSAID bör undvikas MTX-dagen. Kombination med penicillin, högdos acetylsalicylsyra, sulfonamider och probenecid bör undvikas på grund av nedsatt utsöndring av MTX via njurarna med ökad risk för toxiska biverkningar (för ytterligare information se produktresumé/FASS).

**Graviditet och amning**

Antikonception ska användas under behandlingen och minst tre månader efter utsättning (gäller både män och kvinnor).

**Provtagning före behandlingsstart**

Blodstatus: Hb, leukocyter, trombocyter. Njurstatus: U-proteinsticka, S-kreatinin. Leverstatus: S-ALAT, S-ALP, albumin hepatitscreening, HIV, lungröntgen vid behov.

**Provtagning under behandling**

Blodstatus, S-ALAT, S-kreatinin tas efter en, tre, fem och sju veckor, sedan med två till tre månaders mellanrum. PIIINP (aminoterminal propeptid av typ III-prokollagen)

som tas före insatt behandling och sedan två gånger per år, kan användas för att detektera eventuell utveckling av leverfibros. Risken att missa en signifikant fibros vid upprepade normala PIIINP-värden är låg, medan kvarstående förhöjning av PIIINP talar för en signifikant risk för leverfibros. Fibroscan, som mäter leverns elasticitet med hjälp av ultraljud, kan vara ett komplement. Metoden är särskilt lämpad för värdering av fibrosstadium och kan diagnostisera cirros med högre träffsäkerhet än biokemiska markörer. Fibroscan är snabb, enkel och har hög reproducerbarhet men kan däremot inte mäta inflammationsgraden och fungerar inte vid ascites.

#### Vid leverpåverkan

Enstaka aminotransferasförhöjning upp till dubbla övre referensvärdet kan accepteras. Remiss till hepatolog skickas vid kvarstående förhöjning av PIIINP eller vid annan misstanke om leverpåverkan.

### Biologiska läkemedel

Biologiska läkemedel för behandling av psoriasis har funnits registrerade i Sverige sedan 2004 och är värdefulla tillskott för behandling av svår psoriasis och psoriasisartrit. Idag finns det tre TNF-hämmare registrerade för behandling av både psoriasis och psoriasisartrit (adalimumab, etanercept och infliximab), en TNF-hämmare för behandling av enbart psoriasisartrit (golimumab) och en antikropp riktad mot interleukin-12/23 för behandling av psoriasis (ustekinumab). Dessutom pågår prövningar med nya läkemedel i både fas 2 och 3. Biologiska läkemedel är i de flesta fall mycket effektiva men påverkar också fundamentala delar av immunförsvaret och kan ge upphov till allvarliga biverkningar. Långtidseffekterna är mindre kända. Även om de biologiska läkemedlen ökar möjligheten att framgångsrikt behandla tidigare terapieresistenta fall, så erbjuder de inte någon definitiv bot och psoriasisjukdomen reciderar i de flesta fall om behandlingen avbryts.

#### Indikation

Godkänd indikation för behandling med biologiska läkemedel är måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på, som har kontraindikationer för, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar, såsom metotrexat, acitretin eller PUVA. Patienten ska ha provat minst ett, om möjligt flera, konventionella systemläkemedel innan man överväger att sätta in ett biologiskt läkemedel vid psoriasis. Svår psoriasis brukar ofta definieras som PASI  $\geq 10$  och DLQI  $\geq 10$ , värden som också bör föreligga före insättande av biologisk behandling. PASI tar dock inte hänsyn till att psoriasis på vissa kroppsytor kan upplevas som betydligt mer funktionsnedsättande än på andra lokaler. Så kan bland annat svår terapieresistent hand- och fotsoriasis därför också vara en indikation för biologiska läkemedel. Eventuellt inslag av psoriasisartrit viktas också vid val av biologiskt läkemedel. Utvärdering av effekten av given biologisk behandling sker lämpligen efter tre till fyra månaders behandling (Figur 1).

För att kunna utvärdera långtidseffekterna av given biologisk behandling bör alla patienter som behandlas med ett

biologiskt läkemedel registreras i det nationella kvalitetsregistret för psoriasis (PsoReg) och/eller för psoriasisartrit (Svenska Psoriasisartritregistret).

#### Utredning före behandlingsstart

Alla patienter ska före insättande av biologisk behandling genomgå screening för hepatit, HIV och tbc (se nedan). I övrigt föreslås kontroll av blodstatus, B-celler, kreatinin, ASAT, ALAT, bilirubin, ALP, fastebloodsocker, urinstatus och ANA. Därefter rekommenderas i okomplicerade fall kontroll av blodstatus, B-celler, kreatinin, ASAT och ALAT månad 1 och 4 och sedan var 6:e månad.

#### Tbc-screening

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 för både aktiv tuberkulos (tbc) och LTBI innan behandling med biologiska läkemedel.

Det finns dock för närvarande ingen referensmetod för diagnostik av LTBI. I diagnostiken av LTBI ingår därför en sammanvägd bedömning av en strukturerad anamnes avseende ökad risk för tbc-exponering eller tidigare genomgången och adekvat behandlad latent eller aktiv tbc, symtomscreening, kliniskt status, röntgen av lungor samt resultat av testning avseende immunreaktivitet mot tbc-antigen.

Tillgängliga tester avseende immunreaktivitet mot tbc-antigen består av det intrakutana tuberkulintestet (TST, också kallat PPD) samt modernare *in vitro*-tester, de så kallade Interferon Gamma Release Assays (IGRA). Fördelar med IGRA är mer specifik reaktivitet för LTBI då *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 finns ingen indikation för immunologisk testning. I övriga fall rekommenderas provtagning med TST initialt och IGRA som komplement vid negativt TST för att optimera känslighet. IGRA måste dock tas senast vid avläsning av TST för att undvika boostering av IGRA med risk för ett falskt positivt test. TST och IGRA kan av praktiska skäl utföras samtidigt. Vid positivt utfall i något test sätts förebyggande behandling mot tuberkulos in.

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 BCG-vaccinerats upprepat kan TST vara svårtolkat varför IGRA kan användas för ökad specificitet. Det är dock viktigt att beakta att negativt TST/IGRA inte utesluter LTBI utan testresultat måste alltid måste bedömas tillsammans med anamnestiska 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 vid detta eller tbc-specialist. Remiss till tbc-specialist bör dock alltid utföras 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 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 av följsamhet, levervärden och kliniskt status kan ske hos behandlande läkare efter initiering av biologisk behandling. Vid intolerans mot isoniazid kan annan profylax i form av rifampicin ges. Denna bedömning görs av eller i samråd med tbc-specialist. Behandling med biologiska läkemedel kan påbörjas en månad efter initiering av behandling för LTBI förutsatt att patienten tolererar den senare.

### TNF-hämmare

TNF $\alpha$  är ett proinflammatoriskt cytokin som spelar en nyckelroll vid en rad inflammatoriska sjukdomar, inklusive psoriasis. Idag finns det tre TNF-hämmare registrerade för behandling av psoriasis: adalimumab, etanercept, och infliximab. Samtliga TNF-hämmare har genomgått randomiserade kontrollerade kliniska prövningar där alla visat god effekt på svår plackpsoriasis (Evidensgrad 1a). Flertalet kontrollerade kliniska prövningar sträcker sig över 12–16 veckor. De långtidsstudier (> 6 månader) som finns är öppna vilket gör det svårare att utvärdera effekten över längre tid. Brist på jämförande studier gör det svårt att rangordna TNF-hämmarna. Antikropparna adalimumab och infliximab binder både fritt och membranbundet TNF $\alpha$  och verkar ha snabbare insättande effekt än den lösliga receptorn etanercept, som bara binder fritt TNF $\alpha$ .

TNF-hämmarna får idag ses som förstahandsalternativ när man överväger insättande av biologisk behandling vid psoriasis. 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 psoriasis-erythrodermi, finns fallbeskrivningar med lyckade resultat i första hand med infliximab (Evidensgrad 5). Infliximab är också ett bra alternativ i de fall där man befärdar bristande patientföljsamhet. Ett par öppna studier finns publicerade som talar för att man kan överväga ett byte från en TNF-hämmare till en annan vid terapivikt (Evidensgrad 4).

Pustulosis palmoplantaris (PPP) anses vara en egen sjukdom med hög association till psoriasis. Behandlingseffekten

vid PPP med biologiska läkemedel är tveksam. Det finns däremot flera fallrapporter av PPP-liknande utslag som debuterat vid behandling med TNF-hämmare. Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) är en svårbehandlad destruerande smärtsam acral pustulos som drabbar distala delarna av fingrar och tår där det finns fallbeskrivningar av lyckade resultat efter insättande av TNF-hämmare (Evidensgrad 5).

### Dosering

Adalimumab ges subkutant med en startdos på 80 mg. Efter en vecka ges 40 mg och därefter 40 mg varannan vecka. Adalimumab är i första hand avsedd för kontinuerlig behandling men kan återinsättas vid recidiv om behandlingen avbrutits.

Etanercept doseras i de allra flesta fall 50 mg en dag i veckan. I särskilt svåra fall kan 50 mg ges två gånger i veckan i upp till tre månader. Etanercept kan användas antingen som kontinuerlig eller intermitterande behandling fram till remission för att sedan kunna upprepas vid återfall av psoriasis-sjukdomen.

Infliximab ges som infusion oftast i dosen 5 mg/kg kroppsvikt vecka 0, 2 och 6 samt därefter som underhållsdos var åttonde vecka. Infliximab lämpar sig inte för intermitterande behandling på grund av ökad risk för infusionsreaktioner och försämrade sjukdomskontroll.

Med tanke på bristande dokumentation beträffande läkemedlens långtidseffekter kan utsättande av behandling övervägas vid remission av sjukdomen om prognosen bedöms som god. I flertalet fall får man emellertid räkna med att psoriasis-sjukdomen recidiverar inom tre till fyra månader efter avslutad behandling med TNF-hämmare.

### Biverkningar

#### Infektioner

Allvarliga infektioner med bakterier, svampar, virus eller opportunistiska infektioner, såsom listerios, *pneumocystis jirovecii* och herpes zoster, har rapporterats hos patienter som får TNF-hämmare. Reaktivering av hepatit B har inträffat hos patienter som är kroniska bärare av hepatit B. Tuberkulos (tbc) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmare. Hos majoriteten av dessa patienter var tbc-manifestationerna extrapulmonella och ofta disseminerade. Innan behandling med TNF-hämmare påbörjas ska alla patienter genomgå screening med avseende på både aktiv och latent tbc (se ovan).

#### Demyeliniserande sjukdom

TNF-hämmare har i sällsynta fall associerats med ett nytt skov eller exacerbation av demyeliniserande sjukdom inklusive multipel skleros. Vid neurologiska symtom med misstanke på demyeliniserande tillstånd ska behandlingen avbrytas och neurolog konsulteras. TNF-hämmare ska inte ges till patienter med anamnes på demyeliniserande sjukdom och med försiktighet till dem som har en förstagrads släkting med sådan sjukdom.

### *Biverkningar vid injektion/infusion*

Lokala reaktioner på injektionsstället vid subkutant given behandling är vanliga men avtar oftast med tiden. Akuta infusionsrelaterade reaktioner såsom anafylaktisk chock och fördröjda överkänslighetsreaktioner har rapporterats vid infusion av infliximab.

### *Maligniteter*

I sällsynta fall har maligniteter, inklusive lymfom, observerats hos patienter som behandlats med TNF-hämmare. Dessutom finns en ökad bakgrundsrisk hos patienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen. Med nuvarande kunskap kan man inte utesluta en ökad risk för utveckling av lymfom eller andra maligniteter hos patienter som behandlas med TNF-hämmare. Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en anamnes på malignitet eller på patienter som fortsätter med behandling efter utvecklande av malignitet. Stor försiktighet ska därför iaktas när man överväger behandling med TNF-hämmare av dessa patientkategorier.

Särskilt bland patienter med psoriasis som behandlats med TNF-hämmare har en ökad förekomst av icke-melanom hudcancer (NMSC) rapporterats. Patienter som tidigare fått stor mängd immunosuppressiv behandling eller PUVA ska särskilt undersökas avseende förekomsten av hudcancer före och under behandling med TNF-hämmare.

### *Hjärtsvikt*

TNF-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). TNF-hämmare är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV). Behandling med TNF-hämmare ska 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 före ingreppet. Behandlingen kan återupptas när operationsåret har läkt.

### **Vaccinationer**

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med TNF-hämmare.

### **Graviditet och amning**

Etanercept grupp B:2. Adalimumab och infliximab grupp C. Amning grupp IVa. Tillgängliga data om gravida kvinnor som exponerats för TNF-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. Det är inte tillräckligt studerat i vilken utsträckning TNF-hämmare passerar över i bröstmjölk. Den tillgängliga kliniska erfarenheten är allt för begränsad för att kunna exkludera en risk. Användning av TNF-hämmare rekommenderas därför inte under graviditet och amning utom i särskilt svåra fall av psoriasis där andra alternativ inte finns tillgängliga.

### **Barn med psoriasis**

Etanercept är det enda godkända biologiska läkemedlet för svår barnpsoriasis. Etanercept är registrerat för användning till barn och ungdomar från åtta års ålder som haft otillräcklig effekt av, eller som inte kan behandlas med UV-ljus eller konventionella systemiska behandlingar (Evidensgrad 1).

### **Kombinationsbehandling**

#### *Lokalbehandling*

Fullständig utläkning av psoriasisjukdomen i samband med behandling med biologiska läkemedel är mindre vanligt. Lokalbehandling med i första hand lokala glukokortikoider och/eller D-vitaminanalog är ett enkelt och säkert alternativ i de fall som behöver ett tillägg till sin behandling med biologiska läkemedel.

#### *Metotrexat*

Om behandlingen med enbart TNF-hämmare är otillräcklig och det finns indikation för att sätta in ytterligare systemisk behandling bör i första hand kombinationsbehandling med metotrexat övervägas. En mindre studie med kombinationsbehandling mellan etanercept och metotrexat finns publicerad (Evidensgrad 2c). Inom reumatologin finns dock stor erfarenhet av kombinationsbehandling med metotrexat och TNF-hämmare.

#### *Acitretin*

I andra hand kan kombinationsbehandling med acitretin övervägas då det finns en mindre psoriasisstudie publicerad med kombinationsbehandling av etanercept och acitretin (Evidensgrad 4).

*Kombinationsbehandling med UV-ljus* får anses mindre lämplig med tanke på att det förekommit rapporter om ökad risk för hudmaligniteter vid behandling med TNF-hämmare (Evidensgrad 2c).

### **Ustekinumab**

Ustekinumab är en helt human monoklonal antikropp som binds med hög affinitet och specificitet till p40-proteinunderenheten av cytokinerna IL-12 och IL-23. Dessa cytokiner utsöndras av aktiverade antigenpresenterande celler såsom 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 cytokinkaskader som är relevanta för psoriasispatologin. Tre randomiserade kontrollerade studier fanns vid godkännandet av ustekinumab (Evidensgrad 1a). De vanligaste rapporterade biverkningarna (> 10 %) i kontrollerade och okontrollerade delar av de kliniska studierna med ustekinumab vid psoriasis var nasofaryngit och övre luftvägsinfektioner.

Ustekinumab ges som en subkutan injektion vecka 0 och vecka 4 och därefter som underhållsdos 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. Ustekinumab är ett effektivt nytillskott till behandlingsarsenalen men erfarenheten är begränsad vad gäller långtidsbiverkningar och effekten vid psoriasisartrit. Ustekinumab får därför tills ökad kunskap genererats betraktas som ett behandlingsalternativ främst vid de fall som inte svarat på TNF-hämmare eller där behandling med TNF-hämmare ansetts mindre lämplig.

Erfarenhet av kombinationsbehandling med ustekinumab och andra systemiska läkemedel är också begränsad och ustekinumab bör i första hand användas som systemisk monoterapi med tillägg av lokalbehandling vid behov. Före insättande av ustekinumab ska patienten genomgå screening för tbc på samma sätt som inför behandling med TNF-hämmare. Gällande övriga provtagningsrutiner innan och under behandling med ustekinumab rekommenderas samma förfarande som vid behandling med TNF-hämmare.

### Graviditet och amning

Graviditet kategori B:1. Amning grupp IVa. Den kliniska erfarenheten är dock begränsad och användning av ustekinumab rekommenderas därför inte under graviditet och amning.

### Klimatvård

Klimatvård kan ordineras som supplement till annan behandling hos patienter med medelsvår till svår och/eller behandlingsresistent sjukdom. Även psykosociala förhållanden bör vägas in. Behandlingen sker i ett klimat som är gynnsamt för läkning av huden med framför allt solning under en period av tre till fyra veckor. Under klimatvården ges även föreläsningar om sjukdomen och att leva med sjukdomen, fysiska aktiviteter och utbyte av erfarenheter. Målsättningen med behandlingen är högsta möjliga livskvalitet för patienter med psoriasis genom att läka ut huden och så att en långvarig förbättring ska uppnås. Skärskild klimatvård arrangeras för unga.

### Behandling av mildare former av psoriasis

Patienter med lindrig psoriasis kan ofta skötas i primärvården, medan patienter med mer utbredd eller terapieresistent psoriasis primärt bör handläggas av dermatolog.

### Guttat psoriasis

Vid akut guttat psoriasis bör streptokockinfektion uteslutas och i förekommande fall behandlas. Prognosen vid guttat psoriasis är god. Initialt kan grupp III-glukokortikoider ges vid klåda, med tillägg av UVB vid utbredda utslag.

### Plackpsoriasis

Vid begränsad utbredning rekommenderas kalcipotriol\* (hänvisning, se sid 13), betametason/kalcipotriol eller utvärtes glukokortikoider grupp III(-IV), eventuellt i kombination.

### Hårbottenpsoriasis

Ofta krävs intermittent terapi under långa tider. För inledande avfjällande behandling används ofta preparat med 2–5 % salicylsyra i krämbas eller olja. Vanligen används glukokortikoidlösning/emulsion grupp III–IV dagligen i tre till fyra veckor. Därefter kan behandlingen glesas ut. Erfarenhetsmässigt ser man sällan biverkningar av långvarig behandling med potenta glukokortikoider i hårbotten. Kalcipotriol-betametasongel är ett alternativ. Buckybehandling kan ges vid terapisivikt.

### Invers psoriasis

Behandlingen består vanligen i glukokortikoidkrämer grupp I–II en till två gånger dagligen under en begränsad period (cirka två veckor). Därefter sker en utglesning. För att undvika atrofi bör intermittent terapi användas. Ofta används kombinationspreparat med antibakteriella och antimykotiska substanser, även om det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat.

Vid terapisivikt kan Buckybehandling ges. Psoriasis i hörselgången behandlas som invers psoriasis.

### Ansiktsporiasis

Vid ansiktsporiasis används främst glukokortikoider grupp I–II, kalcineurinhämmare eller UVB. Risk för utveckling av rosacea och perioral dermatit föreligger vid längre tids terapi med potenta glukokortikoider.

### Hand- och fotpsoriasis

Lokalbehandling med glukokortikoider grupp III–IV kan försökas initialt. Ett alternativ är betametason-kalcipotriol. Goda resultat på kort sikt kan nås med glukokortikoidlösning grupp III–IV under hydrokolloidalt förband. Vid PUVA-behandling av hand-fotpsoriasis ger peroral PUVA bättre effekt än bad-PUVA. Acitretin har ofta god effekt i monoterapi, men även i kombination med PUVA. Buckybehandling kan komma ifråga vid terapisivikt på lokal behandling. Vid svåra terapieresistenta former som inte svarar tillfredsställande på ovanstående kan även annan systemisk behandling komma ifråga.

### Nagelpsoriasis

Nagelpsoriasis är mycket svårbehandlad. I första hand rekommenderas nagelvård. Marginell effekt kan fås med intralesionella glukokortikoidinjektioner eller Buckybehandling. Vid svår nagelpsoriasis kan man överväga systemisk behandling.

### Barn

Barn med misstänkt psoriasis bör ses av dermatolog, eftersom psoriasis är sällsynt och kan vara svårdiagnostiserat hos barn. Försiktighet med starka glukokortikoider rekommenderas. Grupp II-glukokortikoider har ofta tillfredsställande effekt. Kalcipotriolbehandling kan användas på barn. UVB kan användas vid terapisivikt, men försiktighet rekommenderas på grund av osäkerhet om risker på lång sikt.

## Behandling av svårare psoriasisformer

Svår psoriasis utgörs av:

- Utbredd plackpsoriasis
- Pustulös psoriasis
- Psoriasiserythrodermi
- Psoriasisartrit med aktiv ledinflammation, smärta och funktionshinder

Dessa former av psoriasis bör skötas av specialist. Valet av terapi för en patient med svår psoriasis måste individualiseras och beror på flera faktorer. Här ingår till exempel resultat av tidigare behandlingar, patientens egna önskemål, typ av psoriasis, tillgänglighet av till exempel ljusbehandlingsformer samt patientens ålder, kön och hälsotillstånd. Även vid svårare former ges lokalbehandling som basbehandling. I de flesta fall av utbredd plackpsoriasis är det lämpligt att först pröva ljusterapi, oftast i form av smalbands-UVB. Vid otillräcklig effekt lägger man till traditionell systemisk behandling med metotrexat, acitretin eller PUVA. Vid terapivikt med konventionell behandling av utbredd plackpsoriasis kan man överväga behandling med biologiska läkemedel (se avsnittet om biologiska läkemedel). Vid generaliserad pustulös psoriasis eller psoriasiserythrodermi väljs i första hand behandling med ett systemiskt läkemedel (se avsnitten om traditionell systembehandling och biologiska läkemedel).

## Behandling av psoriasisartrit

Vid lindrig led- och hudsjukdom inleds med lokalbehandling och NSAID-preparat. Vid isolerad artrit/tenosynovit/entesit i mindre än fyra lednära lokaler ges tillägg av lokala steroidinjektioner. Effekten på ledbesvären utvärderas efter tre månader.

Om inflammatoriska ledsymtom av polyartritkaraktär och/eller inflammatorisk aktivitet laboratoriemässigt (förhöjd SR och CRP) kvarstår trots NSAID-behandling, eller om begynnande leddeformiteter, funktionsinskränkning och/eller röntgenologiska leddestruktioner föreligger remitteras patienten till reumatolog. Följande behandling kan bli aktuell:

Vid samtidigt lindrigt hudengagemang ges något av leflunomid, sulfasalazin, guldsalter eller metotrexat. Beprövad erfarenhet stöder dessutom effekten av ciklosporin (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Vid polyartikulärt (> 4) ledengagemang och med eller utan uttalat hudengagemang väljs i första hand metotrexat. Alternativt kan leflunomid eller ciklosporin ges. Som komplement vid svåra ledbesvär kan perorala glukokortikoider ges i lågdos i väntan på att ovannämnda mediciner ska få effekt. Efter två till tre månader sätts glukokortikoiden gradvis ut med tanke på risk för reboundfenomen avseende hudförändringarna.

Vid kvarstående hög inflammatorisk aktivitet (polyartrit eller daktylit samt laboratoriemässigt förhöjd SR/CRP) och behandlingssvikt på NSAID-preparat samt lokala steroider kan TNF-antagonist (adalimumab, etanercept, golimumab eller infliximab) övervägas. Minst ett traditionellt DMARD-preparat (leflunomid, sulfasalazin, metotrexat, guldsalt eller ciklosporin) ska före insättandet ha prövats med otillräcklig effekt. Behandlingseffekten utvärderas efter tre månader med ACR 20 och ska omfatta bedömning av 66/68 leders index. Utsättande bör ske om patienten inte räknas som responder.

Intra- eller extraartikulära glukokortikoider kan med fördel användas vid kvarstående svullnad, smärta och funktionsinskränkning i enstaka leder/lednära strukturer. OBS att injektionerna måste ges i områden med intakt hud.

Utöver farmakologisk behandling bör patienter med psoriasisartrit vid behov erbjudas sedvanlig reumatologisk rehabilitering under medverkan av multidisciplinärt team. Klimatvård rekommenderas även vid psoriasisartrit. Patienter med huvudsaklig smärtproblematik och/eller entesiter som isolerad sjukdomsmanifestation bör i första hand erbjudas symptomatisk behandling (NSAID, analgetika, steroidinjektioner, fysikalisk terapi).

## Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

## Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5



Foto: Bo Bergman

Från vänster: Meirav Holmdahl, Ulla Lindqvist, Ingela Flytström, Olle Larkö, Gustaf Befrits, Åke Svensson, Judith Bruchfelt, Mona Ståhle, Tore Särnholt, Toomas Talme, Veronika Lindberg, Birgitta Stymne, Anna Hallander, Barbro Gerdén, Sabra Barzi, Birgitta Wilsson-Claréus, Lars Ettarp, Carl-Fredrik Wahlgren, Malika Hadrati.

**Deltagarlista**

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läke-medelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Apotekare Sahra Barzi  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Hälsoekonom Gustaf Befrits  
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Box 225 20  
104 22 Stockholm

Docent Bo Bergman  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Judith Bruchfeld  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Ordförande Lars Ettarp  
Psoriasisförbundet  
Box 5173  
121 18 Johanneshov

Överläkare Ingela Flytström  
Hudkliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska  
413 45 Göteborg

Specialistläkare Barbro Gerdén  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Assistent Malika Hadrati  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Anna Hallander  
Hudkliniken  
Falu lasarett  
791 82 Falun

Överläkare Meirav Holmdahl  
Hudkliniken  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Lund

Professor Olle Larkö  
Hudkliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska  
413 45 Göteborg

Kanslichef Veronika Lindberg  
Psoriasisförbundet  
Box 5173  
121 18 Johanneshov

Överläkare, universitetslektor Ulla Lindqvist  
Reumatologiska kliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Universitetslektor Marcus Schmitt-Egenolf\*  
Hudkliniken  
Norrlands universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Överläkare, verksamhetschef Birgitta Stymne  
Hudkliniken  
Universitetssjukhuset  
581 85 Linköping

Ställföreträdande verksamhetschef Åke Svensson  
Hudkliniken  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö

Professor Mona Ståhle  
Hudkliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Överläkare Tore Särnhult  
Hudkliniken  
Frölunda Specialistsjukhus  
421 22 Västra Frölunda

Docent, överläkare Toomas Talme  
Hudkliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Professor, överläkare Carl-Fredrik Wahlgren  
Hudkliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Specialistläkare Birgitta Wilson Claréus  
Hud- och könsmottagningen  
Farsta Läkarhus  
Karlandaplan 6  
123 47 Farsta

\*Deltog inte vid expertmötet. Bidrog i efterhand med bakgrundsmanus samt i arbetet med framtagandet av rekommendationerna – Läkemedelsbehandling av psoriasis.