



UPPSALA
UNIVERSITET

Psoriasis, ett fall för framtiden!

Jonas Jilmefors

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Psoriasis är en kronisk autoimmun sjukdom som drabbar mellan 2 och 3 % av världens befolkning i olika grad. Den kan drabba vilken del som helst av huden, men även leder, och de flesta får sina första utslag i 15-25 års ålder. Psoriasis smittar inte utan ärvs från generation till generation i ett ojämnt mönster, vilket har fått forskare att tro att flera olika gener är inblandade. Även miljön är en viktig del av sjukdomsutbrottet och det finns kopplingar till hög alkoholkonsumtion, bakterieinfektioner samt stress. Idag finns inget botemedel men en hel del salvor, läkemedel och andra behandlingsmetoder som tillfälligt kan avlägsna utslag, klåda och rörelseförhinder.

Forskning bedrivs inom många områden, t.ex. sjukdomens ursprung, inblandade gener, effektivare sätt få läkemedlen dit de behövs i kroppen och helt nya läkemedel med mer precisa mål. De äldre läkemedlen har immunosuppressiva effekter och används i flera syften än att lindra psoriasis. Tyvärr är de inte tillräckligt precisa och kommer därför med många bieffekter vid felaktig användning eller låg tolerans. De nya läkemedlen kallas för biologiska och består av modifierade antikroppar eller isolat från naturen. Dessa kan vara så precisa att de endast påverkar en specifik receptor eller molekyl i en enda celltyp, vilket skulle göra bieffekter till ett minne blott, men det kräver att forskarna vet vilka gener och system som blir påverkade. Många av de biologiska läkemedlen genomgår fortfarande kliniska prövningar och nämnvärt är att forskarna har börjat påvisa antikroppar mot dem i vissa fall.

De gener som forskarna idag tror orsakar psoriasis kommer förhoppningsvis att bli bekräftade och analyserade så att ett slutgiltigt läkemedel kan framställas, helt fritt från bieffekter och med hög verkningsgrad.

Ordlista

Definitioner återfinns i (Abbas *et al.* 2007), om inte annat anges.

- APC*: Antigen Presenting Cells (antigenpresenterande celler) är en samling av olika celltyper som alla har förmågan att visa upp antigener för T-lymfocyter.
- CD4⁺ T-cell*: En lymfocyt som uttrycker CD4-receptorer kallas T-hjälparcell och hjälper andra celler genom att utsöndra ett flertal olika cytokiner. T-hjälparceller delas in i subpopulationer, som t.ex. Th1 och Th17, beroende på vilka cytokiner de verkar på och utsöndrar.
- CD45⁺ T-cell*: En lymfocyt som uttrycker CD45-receptorer kallas minnes-T-cell och har förmågan att efter en infektion leva kvar i kroppen över en längre tidsperiod för att vid ett andra angrepp av samma smittkälla kunna skapa en snabb immunrespons. Det finns minnesceller för både CD4⁺ och CD8⁺ T-celler och även subpopulationer av dessa som kallas TEM (verksamt minne) och TCM (centralt minne). När T_{CM} aktiveras övergår de till att vara T_{EM}.
- CD8⁺ T-cell*: En lymfocyt som uttrycker CD8-receptorer kallas cytotoxisk T-cell och kan få celler som visar upp proteiner från främmande organismer att genomgå apoptos.
- CD4⁺CD25⁺ T-cell*: En lymfocyt som uttrycker både CD4-och CD25-receptorer kallas regulatorisk T-cell och begränsar aktiviteten av T-celler som reagerar mot egna friska celler.
- Cytokin*: Cytokiner är signalsubstanser som produceras av olika celler i immunförsvaret och medierar cellinteraktioner, så som immunrespons och inflammation.
- DLQI*: Dermatology Life Quality Index (dermatologiskt livskvalitetsindex) är ett frågeformulär som bedömer patienters psykiska välmående (Cardiff University 1994).
- Fas I*: ”En i förväg planerad, oftast kontrollerad, klinisk studie av säkerhet och effektivitet hos diagnostiska, terapeutiska eller profylaktiska läkemedel, apparater eller tekniker, vilken genomförs i en mindre grupp friska personer under en period av ca ett år.” Citerat från (Karolinska institutet Universitetsbiblioteket 2009).
- Fas II*: ”En i förväg planerad, oftast kontrollerad, klinisk studie av säkerhet och effektivitet hos diagnostiska, terapeutiska eller profylaktiska läkemedel, apparater eller tekniker, genomförd i en grupp av flera hundra frivilliga, inklusive ett begränsat antal patienter, under en period av två åt.” Citerat från (Karolinska institutet Universitetsbiblioteket 2009).
- Fas III*: ”En i förväg planerad, oftast kontrollerad, klinisk studie av säkerhet och effektivitet hos diagnostiska, terapeutiska eller profylaktiska läkemedel, apparater eller tekniker efter fas II-prövning. En stor grupp patienter undersöks noggrant av läkare med avseende på biverkningar av långtidsexponering, under en period av ca tre år.” Citerat från (Karolinska institutet Universitetsbiblioteket 2009).
- Fas IV*: ”Fortsatta studier av och insamlande av data om säkerhet och effektivitet hos diagnostiska, terapeutiska eller profylaktiska produkter eller tekniker som godkänts för bruk efter fas I, II och III-prövningar.” Citerat från (Karolinska institutet Universitetsbiblioteket 2009).
- HLA*: Human Leukocyte Antigen (mänskligt antigen från vita blodkroppar) är det mänskliga MHCkomplexet. Det finns två klasser av HLA som uttrycks på olika celltyper. Genetiskt är HLA väldigt variabla och binder en mängd olika antigener från insidan av en cell för att sedan presenterar dem på cellytan. Olika celler delaktiga i immunförsvaret läser av dessa och bedömer om antigenen är kroppsegen eller en del av en attack mot kroppen.
- HRQOL*: Health-Related Quality Of Life (hälsorelaterad livskvalitet) är ett frågeformulär som bedömer patienters psykiska välmående (CDC 2009).

Humaniserad monoklonal antikropp: Monoklonala antikroppar är identiska med varandra och binder samma antigen. Antikropparna produceras av B-celler klonade från en enda ursprungscell. Humaniserade antikroppar är en typ av monoklonala antikroppar. De monoklonala antikropparna produceras ofta från möss och skulle orsaka en immunrespons hos människan om de injicerades i en person, men genom att byta ut F_c-regionen av musantikropparna mot mänskliga F_c-regioner så undviks detta.

IFN- γ : Interferon gamma aktiverar eller ändrar aktiviteten av många olika celler i immunförsvaret bl.a. makrofager, T-celler och B-celler.

IgG: Immunoglobulin G är en antikropp i klass G som utsöndras av aktiverade B-celler.

IL: Interleukiner är ett annat namn på cytokiner som produceras av lymfocyter, även om det historiskt sett inte alltid varit så. Interleukiner förmedlar ofta signaler mellan olika celler inom immunförsvaret. När ett nytt interleukin upptäckts tilldelas det en siffra, t.ex. IL-12.

Keratinocyt: Keratinocyter är en celltyp som utgör 95 % av alla celler i epidermis (överhuden).

Klinisk prövning: ”Alla undersökningar på människa med avsikt att karaktärisera farmakologin och/eller farmakodynamiken hos en medicinsk produkt samt att fastställa dess säkerhet och/eller effekt genom att identifiera biverkningar och/eller att studera absorption distribution, metabolism och utsöndring av substanser.” Citerat från (Uppsala kliniska forskningscentrum 2005). För olika faser se ”Fas I-IV”.

NK-cell: Natural killer cell (naturlig mördarecell) är en leukocyt som tillhör det ospecifika immunförsvaret och kan utsöndra IFN- γ . Dess funktion är att få celler som inte uttrycker en viss receptor på cellytan (MHC I) att genomgå apoptos, vilket kan förekomma hos virusinfekterade celler eller tumörceller.

PASI: Psoriasis Area and Severity Index (index av drabbad area och grad av psoriasis) är ett mått som används för att beskriva sjukdomsgrad hos psoriatiker. PASI beräknas utifrån rodnad, infiltration, fjällning, drabbad yta och placering av utslagen. Beräkning av PASI kan göras på <http://huddoktor.com/doctor/PASI/630.html>.

PGA: Physician's Global Assessment (läkarnas globala uppskattningsmetod) är liksom PASI ett mått för att beskriva sjukdomsgrad hos psoriatiker. Uppenbara problem för läkare att bedöma PASI har lett till nya mått, som är lättare att använda och ger bättre möjlighet för jämförelser mellan olika studier (Langley *et al.* 2004).

PUVA: Psoralen i samband med UVA-ljus utgör en så kallad PUVA-behandling. Psoralen är en grupp läkemedel som i detta fall används för att göra huden mer mottaglig för UVA-ljuset. Denna behandling förekommer också med UVB-ljus och kallas då PUVB.

TGF- β 2: TGF- β 2 hämmar produktionen av IL-2 och IFN- γ , vilket leder till att regulatoriska T-celler och T-hjälparceller inte aktiveras och därmed inte heller stora delar av immunresponsen.

TNF: Tumor necrosis factor (tumörnekrosfaktor) är cytokiner som utsöndras vid en infektion för att attrahera bl.a. neutrofiler och monocyter som orsakar inflammation. Det finns två typer av TNF som är nära besläktade och dessa kallas TNF- α och TNF- β .

Inledning

Det finns inga teorier, men ett antal hypoteser, om den om den exakta mekanismen bakom psoriasis. Forskare vet att överaktiverade T-celler och möjligtvis förhöjd tillväxt av keratinocyter i epidermis orsakar symptomen (Lebwohl 2003). En del av orsaken är aktiverade CD4+ T-celler som utsöndrar TNF- α , vilket leder till inflammation. Det har visats i försök med antikroppar mot TNF- α (Revicki *et al.* 2008). Det finns olika typer av psoriasis, men den vanligast förekommande uttrycks som inflammerad röd hud med tydlig fjällning som orsakar klåda och svidande (Lebwohl 2003).

Utslagen behandlas med salvor, ljus och olika mediciner. Efter en behandling har de förhoppningsvis försvunnit eller mildrats, men kommer alltid tillbaka efter en tid igen. Långvariga och förebyggande behandlingar innebär risker och har bevisade kopplingar till en rad olika andra sjukdomar som t.ex. hudcancer (Holick 2004). Äldre läkemedel saknar specificitet och påverkar stora delar av kroppen till skillnad från nyframtagna läkemedel t.ex. efalizumab, som är humaniserade antikroppar som reglerar specifika celler i immunförsvaret, vilket forskarna hoppas på ska eliminera bieffekter (Werther *et al.* 1996).

Mycket forskning bedrivs idag över hela området psoriasis för att få en bättre förståelse av hur sjukdomen uppstår och hur man ska kunna behandla den på ett effektivt sätt. Kartläggningar av psoriasisgenerna kan vara de första stora stegen och det finns idag många olika kandidater som undersöks (Barker 2001).

Denna uppsats är en litteraturstudie som listar och informerar om en stor del av den djungel av behandlingsalternativ för psoriasis som finns tillgängliga idag, men även vad som ligger i den närmsta framtiden. Förhoppningsvis kan det ge klarhet för psoriatiker om vilka fördelar och risker olika behandlingsmetoder ger.

Psoriasis

En omfattande studie från USA år 2000 av National Psoriasis Foundation (2002) gav resultat som uppskattade att 2,1 % (4,5 miljoner) av dess vuxna befolkning lider av psoriasis och 0,5 % (1 miljon) av psoriasisartrit. Dessa två uppträder ofta i samband med varandra. Genomsnittsåldern för utbrottet av psoriasis var 27 år och för psoriasisartrit 40 år, vilket var anledningen till att barn och ungdomar exkluderades från undersökningen. Det första utbrottet av sjukdomen kom ofta i samband med stress, hudskada eller streptokockinfektion. Utslagen orsakade av sjukdomen uppträdde sedan cykliskt med bättre och sämre perioder. Studien visade en tydligt negativ utveckling av utslagen i samband med stress, hög alkoholkonsumtion och rökning och en positiv utveckling i samband med solljus och saltvatten. Ytterligare fastställdes att 65 % av psoriatikerna hade mild psoriasis, 27 % medel psoriasis och 8 % allvarlig psoriasis (National Psoriasis Foundation 2002). Detta är en av de största undersökningarna i sitt slag och den används som referens i många andra undersökningar. I Sverige liksom resten av världen uppskattas 2-3 % av den totala befolkningen att lida av psoriasis, vilket innebär 250-300 tusen personer i Sverige (Karolinska Universitetssjukhuset 2008).

För att kunna bestämma sjukdomsgraden finns standardmättet PASI som är baserat på ett index av drabbad hudarea och utslagens allvarlighet, men detta system håller på att bytas ut. En kandidat är PGA med den fördelen att det är lättare att utvärdera även för mindre erfarna läkare (Langley och Ellis 2004). Effekten av psoriasis sträcker sig utöver själva symptomen

med sprucken och kliande hud och ibland rörelsesvårigheter, då den påverkar psoriatikerns psykiska välmående i stor utsträckning. Många psoriatiker försöker gömma utslagen och känner press från samhället att göra så (Langley *et al.* 2005). När olika behandlingsmetoder ska utvärderas är därför förbättringen av psoriatikerns psykiska välmående också ett mått, vilket bestäms med olika standardformulär t.ex. DLQI eller HRQOL (Cardiff University 1994, CDC 2009).

Typer av psoriasis

Psoriasis kan drabba vilken del som helst av huden och namnges ofta därefter, t.ex. hand- och fotpsoriasis, nagelpsoriasis eller skalpsoriasis. Var utslagen uppstår har ett visst samband med vilken typ av psoriasis patienten lider av. Några olika typer följer:

Guttat psoriasis: Små droppformade utslag med hudsprickor som kan synas över hela kroppen kallas för guttat psoriasis. Utslagen uppstår ofta i samband med streptokockinfektioner i halsen.

Invers psoriasis: Klart avgränsade blankröda områden som inte fjällar kallas för invers psoriasis. Utslagen kan hittas i böjveck, så som armhålor, ljumskar och knäveck eller i underlivet och mellan skinkorna.

Palmoplantar pustulos (PPP): Varblåsor på handflator och fotsulor kallas för palmoplantar pustulos. I och med den tjocka huden på dessa områden är sjukdomen svår att behandla. Kopplingen till psoriasis är något oklar då sjukdomen är betydligt vanligare hos rökande kvinnor.

Plackpsoriasis: Avgränsade fläckar med kraftigt fjällande utslag i storleksordningen 1-6 cm kallas för plackpsoriasis och drabbar ofta knän, armbågar och korsrygg. Fläckarna uppträder ofta symmetriskt (båda knäna, båda armbågarna o.s.v.). Det är den vanligaste formen av psoriasis och går även under namnet *psoriasis vulgaris*.

Pustulös psoriasis: Rodnad och små varblåsor på en liten eller stor del av kroppen kallas för pustulös psoriasis. I de fall då stora delar av kroppen drabbas åtföljs den av feber, vilket ofta leder till en sjukhusvistelse.

Ljuskänslig psoriasis: Vissa psoriatiker upplever en försämring av sina redan befintliga utslag vid lång exponering för solljus. Detta kallas för ljuskänslig psoriasis.

Psoriasisartrit: Smärta, stelhet och rörelsehinder i fingrar och tår, men även stora leder kan vara så kallad psoriasisartrit. En inflammation inleder förloppet och om den lämnas obehandlad kan det leda till handikapp. Spridda uppskattningar säger att mellan 10-50% av psoriatikerna även drabbas av psoriasisartrit. (Lebwohl 2003, Karolinska Universitetssjukhuset 2009, Psoriasisförbundet 2009)

Genetik

Psoriasis har funnits hos människan väldigt länge och forskare tror att det finns omnämnt redan i bibeln, men då som en mild typ av lepra. Psora är ett grekiskt ord som betyder kliande utslag. På 1800-talet fick psoriasis en definition som skilde den från lepra. Att studera genetik bakom psoriasis erbjuder många problem eftersom sjukdomen kan uttryckas nästan när som helst under livstiden och i vissa fall inte alls och det finns en stark koppling till miljöfaktorer, vilket visas i tabell 1 (Swanbeck *et al.* 1997, Barker 2001). Det är inte ovanligt att psoriasis hoppar över en generation även om båda föräldrarna bär på sjukdomen. Det är bland annat därför forskarna tror att flera gener på flera olika kromosomer är inblandade och även om de inte har kunnat peka ut någon exakt gen ännu så har de flera kandidater som t.ex. flera olika HLA-gener på kromosom 6 (Swanbeck *et al.* 1997, Barker 2001). Alla dessa gener påverkar med säkerhet både immunceller och keratinocyter, men i varierande grad beroende på vilken typ av psoriasis det gäller (Lebwohl 2003). Mer forskning på den bakomliggande genetik kan leda till fler upptäckter som t.ex. mer specifika mål att sikta in läkemedel emot eller det faktum att det nu pratas om två olika sorters psoriasis där typ I drabbar personer

under 30 år och ärvs inom familjen, medan typ II drabbar personer över 50 år och inte behöver ha någon koppling till psoriasisgener inom familjen (Swanbeck *et al.* 1995).

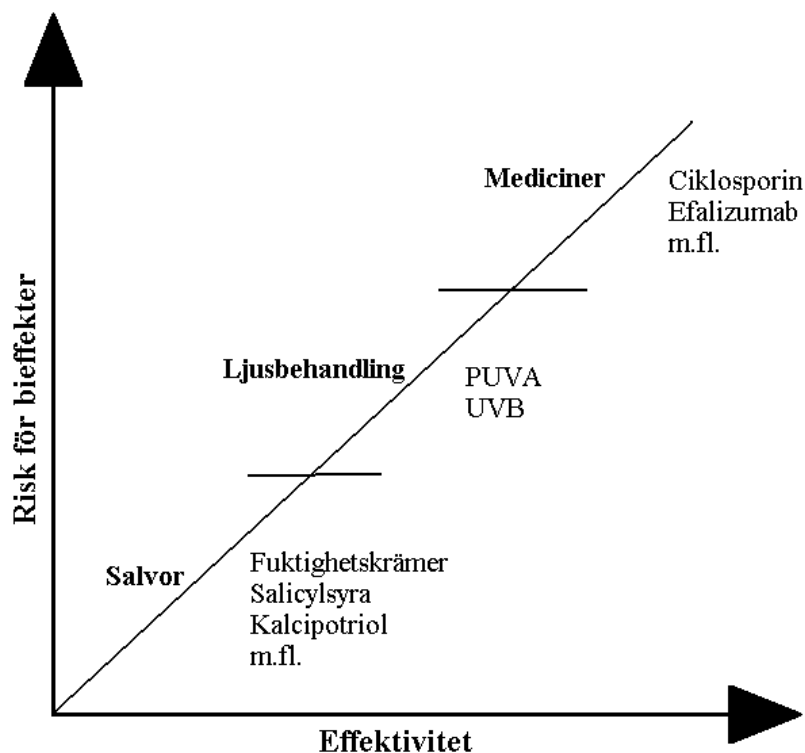
Tabell 1. Livstidsrisken att någon gång drabbas av psoriasis, baserat på föräldrarnas tillstånd.

	Livstidsrisken att barnen utvecklar psoriasis (%) ^a	
	Med syskon utan psoriasis	Syskon med psoriasis
Båda föräldrarna utan psoriasis	4	24
En förälder utan psoriasis	28	51
Båda föräldrarna med psoriasis	65	83

^a Baserat på en svensk undersökning (Swanbeck *et al.* 1997) med data från medlemmar i det Svenska Psoriasisförbundet. Ingen hänsyn togs till hur allvarlig sjukdomen var och innefattade endast psoriater med psoriasis vulgaris. Siffrorna kan vara missvisande eftersom undersökningen bara rörde familjer där någon var medlem i förbundet, men ger en fingervisning.

Behandling

När en läkare diagnostiserar psoriasis hos en patient görs en bedömning av hur allvarlig den är och en behandlingsstege kan tillämpas därefter, se figur 1. Mild sjukdomsgrad innebär nästan alltid att behandlingen genomförs enbart med salvor och en rekommendation om mer tid ute i solen. Om klassificeringen istället är medel kan det även innebära PUVA-behandling (Psoralen + UVA-ljus) och i enstaka fall en kortare tids mediciner. Den låga andelen av psoriater som har psoriasisartrit, allvarlig psoriasis eller utslag på utsatta områden kommer att få varva mellan de olika tillgängliga medicinerna och PUVA.



Figur 1. En tänkt behandlingsstege för psoriasis, som visar behandlingarnas effektivitet och risken att drabbas av bieffekter. PUVA är en behandling som kombinerar UVA-ljus med ett läkemedel (Psoralen).

Salvor

Salvor används främst för att mildra utslagen orsakade av psoriasis och är inget långvarigt botemedel. Det är ett enkelt hjälpmedel för dem med mild eller medelsvår psoriasis där utbrotten ofta uppträder cykliskt. Ungefär 80 % av all behandling av psoriasis sker med salvor (Zachariae *et al.* 2001). En fördel med salvor är att behandlingen kan koncentreras endast till det påverkade området, vilket minimerar antalet bieffekter som skulle kunna drabba andra delar av kroppen.

Kalcipotriol och betametason: Kombinationen av den syntetiska vitamin D3-analogen kalcipotriol och kortikosteroiden betametason i en behandling ger ofta en bättre total effekt än att behandla med dem var för sig. Det var först för några år sedan det blev möjligt att göra denna kombination då betingelserna på de olika läkemedlen tidigare var så olika att det inte gick (Simonsen *et al.* 2004, Vakirlis *et al.* 2008). Vitamin D-receptorer finns på både keratinocyter och lymfocyter, och när dessa receptorer aktiveras påverkas flera olika processer som är kopplade till psoriasis. Forskarna har iakttagit minskad produktion av IL-1 och IL-6, ett lägre antal aktiva CD8+ T-celler och högre produktion av TGF- β 1 och TGF- β 2. Allt detta leder bl.a. till att inflammatoriska celler induceras till apoptos och omslag av cytokinproduktionen från CD4+ T-celler, från att stödja det cellulära till att stödja det humoral immunförsvaret (Müller *et al.* 1991, Koli och Keski-Oja 1993). Betametason är en syntetisk glukokortikoid som påverkar syntesen av faktorer som framkallar inflammation (t.ex. prostaglandin), inhiberar produktion av IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α och IFN γ samt minskar aktiviteten av aktiva Langerhansceller (APC i huden). Sammanlagt hindrar det stora delar av alla olika sorters immunrespons (Beato 1989, de Jong *et al.* 1995, Vissers *et al.* 2004). Det finns liknande läkemedel som t.ex. tacalcitol vilket liksom kalcipotriol och kalcitriol är en syntetiskt framställd vitamin D3-analog. Det är effektivare åtminstone *in vitro*, då den har högre affinitet för vitamin D-receptorerna (Balbaacutes *et al.* 2009). Klobetasol är liksom betametason en kortikosteroid, men är väldigt starkt verkande och används främst för skalp- och nagelpsoriasis (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige 2009).

I äldre salvor används substanser så som ditranol, vitamin A, tjära, oljor och fetter eller salicylsyra. Vilken salva som används beror på vilken typ och vilket område som påverkas av psoriasis. Det går inte att redogöra exakt för hur alla dessa substanser påverkar immunförsvaret och huden, men samtliga mildrar utslagen vid flera hudsjukdomar (Fluhr *et al.* 2008).

Ljusbehandling

Solljus eller närmare bestämt ultraviolett strålning (UV) har rapporterats som ett medel för att lindra psoriasis (Lebwohl 2003). Sjukdomen borde därför inte vara lika vanligt i länder med fler soltimmar, även om det inte finns tillräckligt med publicerade data för att bekräfta det. UV-ljus delas upp i tre kategorier efter sin våglängd UVA (400-315 nm), UVB (315-280 nm) och UVC (280-100 nm). Mycket av det UVB-och UVC-ljus som solen utsöndrar fångas upp av ozonlagret och skulle annars vara direkt skadligt för människan. För att hitta svaret till varför solljus verkar positivt på psoriatiker har forskare undersökt frågan ur några olika vinklar.

Vitamin D3 produceras i den mänskliga huden när den kommer i kontakt med solljus, men kan också fås via födan, och har flera positiva effekter på immunförsvaret vilka nämndes i föregående avsnitt. Annorlunda hudegenskaper gör att äldre och mörkhyade personer på

solsnåla breddgrader ofta måste få i sig vitaminen via kosttillskott, liksom personer som vistas för lite i solen. Vitamin D-brist är kopplad till en lång lista av olika sjukdomar, däribland psoriasis (Harris och Dawson-Hughes 1998, Norman 1998, Holick 2004).

En grupp forskare undersökte hur mängden cirkulerande NK-celler och lymfocyter i blodet förändrades under behandling med UVB-ljus (kortvågigt UV) med en misstanke om att NK-cellerna hade en betydande roll. Den enda förändring som visade sig var att antalet CD4+ T-celler minskade i förhållande till de andra lymfocyterna, men detsamma gällde för kontrollerna. Tre månader efter behandling var nivåerna tillbaka på samma nivå som från start och utslagen började komma tillbaka. Slutsatsen blev att UVB-ljus inte ändrade antalet NK-celler, men att minskningen i ratio av CD4+ T-celler mot det totala antalet lymfocyter även gjorde de CD4+ T-cellerna mindre aktiva (Tobin *et al.* 2008).

Det finns tre behandlingsalternativ med UV-ljus för psoriasis som läkare ordinerar. De två första är UVB-bestrålning av påverkad hud, som utförs på läkarmottagningar, och utökad solvistelse. I Sverige är det möjligt att ansöka om en plats på ett behandlingshem på Kanarieöarna. Det tredje och mest effektiva alternativet är PUVA (Psoralen + UVA), i vissa fall används även kombinationen PUVB (Psoralen + UVB). Det är en behandling som kombinerar UVA-ljus (långvågigt UV-ljus) med ett läkemedel, psoralen, som gör huden mer mottaglig för strålningen (Sjukvårdsrådgivningen 2007). Läkemedlet intas antingen oralt eller via ett bad och när det aktiveras av UV-ljus störs DNA-syntetisering och därmed nybildandet av celler i huden (Scheinfeld och Deleo 2003). PUVA misstänks, tillsammans med de två andra alternativen, för att öka risken för hudcancer (Patel *et al.* 2009).

Läkemedel

Läkemedel används för att hämma det egna immunförsvaret. Majoriteten av de nya läkemedlen riktas mot att blockera receptorer på olika celler i dermis och epidermis, t.ex. T-celler eller APC. Signalen som i normala fall når fram till dessa receptorer orsakar utsöndring av proinflammatoriska cytokiner och ökad tillväxt och proliferation hos keratinocyter. Båda fenomenen kan iakttas hos psoriatiker. Gällande för samtliga mediciner listade nedan så kunde psykologiskt välmående iakttas i samband med att utslagen mildrades eller försvann. Olika behandlingsmetoder har varvats och kombinerats i studier som försökt uppnå högre effektivitet och säkerhet, men dessa kommer inte att behandlas i följande text. Bieffekter finns endast angivet på vissa av läkemedlen, men eftersom många av de biologiska läkemedlen nyligen är framtagna kan det vara så att bieffekter inte uppkommit eller påvisats ännu.

Kemiska läkemedel

Flera allvarliga bieffekter är påvisade för samtliga av de kemiska läkemedlen vid överdosering, långvarigt användande (utan växling mellan olika behandlingsmetoder) eller allmän låg tolerans. Kemiska läkemedel tillhör gruppen retinoider, som finns naturligt eller produceras syntetiskt, och de flesta har funnits på marknaden i över 20 år. Det finns därför mycket data över deras positiva och negativa effekter. Retinoider tas i pillerform och påverkar tyvärr inte bara immunceller och keratinocyter i de drabbade områdena utan hela kroppen, och många av bieffekterna skulle kunna undvikas om det fanns ett bättre sätt att få ut dem till rätt mål. Forskare arbetar därför mycket med produktutveckling. (Lee *et al.* 2009)

Ciklosporin

Ciklosporin används för att lindra psoriasisartrit och allvarliga utslag, men även i samband med organtransplantationer. Det är en peptid som produceras av en jordsvamp och det var på

80-talet forskare upptäckte dess immunosuppressiva effekter (Stähelin 2009). Ciklosporin intas oralt och minskar inflammation i och fjällningen av huden för psoriatiker genom att hindra T-cellernas aktivering och cytokinproduktion. Mer exakt så blockeras ett fosforylerande enzym, vilket förmedlar signaler mellan APC och T-celler (Marsland och Griffiths 2002). Läkemedlet är förknippat med flera bieffekter, t.ex. försämrad njurfunktion eller högt blodtryck. En patient som ska behandlas får inte gå på andra läkemedel då det är känt att ciklosporin interagerar med många av dem. Eftersom det finns ett flertal goda alternativ så används ciklosporin under längre perioder bara av dem med allvarlig och svårbehandlad psoriasis, samt under kortare perioder av unga kvinnor för att inte riskera problem vid graviditet som acitretin eller metotrexat kan orsaka (Feldman och Garton 2004).

Takrolimus är ett annat läkemedel som fungerar likadant som ciklosporin men har högre affinitet för målet och lättare att penetrera huden, vilket betyder att en mindre mängd kan användas vilket ger färre bieffekter. Det är fortfarande svårt att använda takrolimus som en salva, men försök med positiva resultat har genomförts på patienter som först fått avlägsna fjällen eller använt salvan på områden med tunn hud. (Madan och Griffiths 2007)

Acitretin

En kemiskt framställd vitamin A-analog vid namn acitretin fungerar, liksom ciklosporin, genom att binda till ett enzym inuti celler och på så vis styra dess genuttryck. Bland annat så säkras differentiering och minskas celltillväxt av keratinocyter i epidermis (Lee *et al.* 2009). PUVA eller UVB-behandling under intag av acitretin har visat sig vara väldigt effektivt både i att få bort utslagen helt och sedan kunna hålla dem borta under långa perioder, men eftersom det finns ett samband mellan hudcancer och långvarig PUVA-behandling används det sparsamt (Lebwohl 1999). Det finns starka kopplingar mellan acitretin och fosterskador, vilket förklarar varför läkemedlet inte längre används av kvinnliga psoriatiker under 40 år (Marsland och Griffiths 2002, Feldman och Garton 2004).

Metotrexat (MTX)

Det idag mest använda läkemedlet för att lindra psoriasis är ett kemiskt framställt ämne vid namn metotrexat och det har använts till kemoterapi mot cancer ända sedan 1940-talet. Det binder liksom ciklosporin till ett enzym inuti celler och styr dess genuttryck. Metotrexat tillverkades för att binda folsyra (vitamin B₉) och den egenskapen bidrar till de positiva effekterna med läkemedlet, men även till bieffekter kopplade till folsyrabrist. Läkemedlet liknar och verkar som acitretin på många sätt och är även därför kopplat till bieffekter, t.ex. fosterskador, leverskador eller leukopeni, vid felaktig användande. (Kalb *et al.* 2009)

Biologiska läkemedel

Biologiska läkemedel är modifierade antikroppar producerade av forskare eller isolat från en naturlig källa (olika protein). Eftersom dessa läkemedel ligger inom ett relativt nytt forskningsområde genomgår de flesta av dem fortfarande kliniska prövningar. Forskarna är inte alltid helt säkra på exakt hur läkemedlen verkar på alla celler. Tanken är att antikropparna och proteinerna ska binda till en specifik receptor som finns på målcellerna och därigenom styra genuttryck för olika cytokiner och cellresponser.

Dermylex som exempel för målet TGF

Dermylex utvärderades nyligen i en klinisk prövning fas II och är ett isolat från nötkreatursvassla. Det intas oralt och är tänkt att lindra besvären för dem med mild eller medel psoriasis. Det innehåller TGF- β 2, α - och β -laktoglobulin samt laktoferrin. Funktionen av α - och β -laktoglobulin och laktoferrin i behandlingen av psoriasis är ännu ej säkerhetsställd

och forskarna antar att TGF- β 2 är den huvudsakliga aktiva ingrediensen, men att de övriga kan vara bidragande (Zimecki och Kruzel 2007, Drouin *et al.* 2008). TGF- β 2 hämmar produktionen av IL-2 och IFN- γ , vilka normalt skulle ha aktiverat CD4+ T-celler och stimulerat dem till tillväxt och proliferation samt orsakat inflammation. TGF- β 2 får även CD4+ T-celler att uttrycka receptorn Foxp3 som aktiverar CD4+CD25+ T-celler, vilka i sin tur begränsar aktiviteten av självreaktiva CD4+ T-celler (Gorelik och Flavell 2001, Wahl och Chen 2005). Studien visade att behandlingen gav en tydlig förbättring mot både klåda och utslagens omfattning till skillnad från placebogruppen och att inga bieffekter uppkom under behandlingstiden (Drouin *et al.* 2008).

Alefacept som exempel för målet minnesceller

Alefacept utvärderades i en klinisk prövning fas III där det visade positiv effekt. Läkemedlet injiceras och lindrar både psoriasisartrit och mild till allvarlig psoriasis (Lebwohl *et al.* 2003). Det är en fusion av Fc-fragmentet av en IgG1-antikropp och ett protein (LFA-3) som binder till CD2-receptorer på CD45+ T-celler. Forskarna misstänker att det blockerar interaktioner mellan CD2 och LFA-3 (en receptor på APC) och därmed blockerar aktivering av CD45+ T-celler (Timothy *et al.* 1987, Charles *et al.* 2001). Detta startar i sin tur en process där NK-celler angriper CD45+ T-celler och får dem att genomgå apoptos, vilket leder till färre aktiverade CD4+ och CD8+ T-celler och då en minskning av stora delar av immunresponsen (Cooper *et al.* 2003, Chamian *et al.* 2005). Detta gäller endast den subpopulation av CD45+ T-celler som kallas TEM (verksamt minne) och inte TCM (centralt minne) (Chamian *et al.* 2007). Inga tydliga bieffekter kunde vid det tillfället knytas till läkemedlet (Lebwohl *et al.* 2003).

Efalizumab som exempel för målet cellinteraktioner

Proteinerna CD11a och CD18 utgör en heterodimer som kallas LFA-1 (funktionsassocierad lymfocytantigen-1) och sitter på T-cellers yta. Den fungerar som en fästmolekyl till ICAM-1 (intercellulär fästmolekyl-1) på APC och interaktionen mellan dessa två är ett måste för att få en cellrespons mellan T-cell och APC (Werther *et al.* 1996). Efalizumab är **humaniserade** anti-cd11a monoklonala IgG1 antikroppar som injiceras i kroppen på psoriatiker för att störa interaktioner mellan T-celler och APC, vilket hindrar ett antal olika T-cell styrda immunprocesser som bl.a. aktivering och förflyttning av T-celler (Werther *et al.* 1996, European Medicines Agency 2008). Studier med efalizumab har endast utförts på psoriatiker med hand- och fotpsoriasis. De har färre behandlingsalternativ då hudsalvor och ljusterapi inte fungerar lika effektivt på den tjocka huden som kännetecknar handflator och fotsulor. Mediciner med positiv effekt på andra psoriatiker behövs i stora doser och lämnar oönskade bieffekter. Forskarna vet fortfarande inte varför befintliga alternativa invärtesmediciner inte ger samma effekt som på psoriatiker med psoriasis på andra ytor (Chalmers *et al.* 2006, Fretzin *et al.* 2006). Kliniska prövningar med efalizumab på psoriatiker med handoch fotpsoriasis har visat att läkemedlet kan ha en positiv effekt för vissa (Kircik 2007). I en nyligen avslutad tolv veckors klinisk prövning fas IV, med patienter med medel och allvarlig psoriasis, så uppvisade nästan hälften av dem en tydlig förbättring, vilket kan jämföras med en femtedel av dem i placebogruppen (Leonardi *et al.* 2007). Medicinen Raptiva som innehåller just efalizumab drogs in i april 2009 inom EU och USA då fall rapporterats om patienter som drabbats av svår infektion, hjärninflammation samt en mycket sällsynt nervsystemssjukdom (PML) som orsakat tre dödsfall, möjligen i samband med behandlingen (Raptiva 2009, Tidningarnas Telegrambyrå 2009).

Ustekinumab som exempel för målet interleukiner

Ustekinumab är ett läkemedel som fortfarande är under klinisk prövning och har avslutat fas II. Målet var att utvärdera effektiviteten och säkerheten vid behandling av psoriatiker med

psoriasisartrit. Ustekinumab är **humaniserade** monoklonala antikroppar som injiceras för att blockera receptorer för IL-(interleukin) 12 och 23. IL-12-receptorerna uttrycks på aktiverade T-celler (främst på subpopulationen Th1) och NK-celler. IL-12 påverkar differentiering av T-celler till cytotoxiska T-celler samt stimulerar utsöndring av IFN- γ och TNF- α från NK-celler. IL-23 främjar T-cell-prolifering (främst subpopulationen Th17) och utsöndring av IFN- γ från dessa samt ökar nybildning och läkning av blodkärl (Lyakh *et al.* 2008). Slutsatsen av studien var att ustekinumab signifikant minskade symptom på psoriasisartrit samt förbättrade hudutslagen jämfört med placebon och att den tolererades väl av försökspersonerna (European Medicines Agency 2008, Gottlieb *et al.* 2009).

Adalimumab som exempel för målet TNF

Adalimumab är tänkt att lindra besvären för psoriatiker med medel eller allvarlig psoriasis samt psoriasisartrit. Adalimumab är humaniserade monoklonala IgG1-antikroppar som injiceras i kroppen på psoriatiker för att binda TNF- α (Revicki *et al.* 2008). TNF- α är ett cytokin som främst utsöndras av aktiverade CD4+ T-celler och makrofager, men även en hel rad andra celltyper. Några effekter av TNF- α är kemisk attraktion av neutrofiler och apoptotisk celledöd (Bonavida 1991). En klinisk prövning fas III som avslutades 2008 kom till slutsatsen att de som behandlats visade signifikant förbättring jämfört med en placebogrupp (Revicki *et al.* 2008). Infliximab är ett läkemedel som fungerar på samma sätt, men antikropparna är istället uppbyggda genom en fusion mellan en mänsklig antikropp och en musantikropp. Ett annat exempel är läkemedlet Etanercept där antikropparna är en fusion mellan en TNF-receptor och en mänsklig IgG-antikropp. Samtliga av dessa läkemedel har visat positiv effekt, men det finns ett flertal rapporterade och undersökta fall där de orsakat uppkomst av andra sjukdomar (Leman och Burden 2008) som t.ex. hepatit B (Esteve *et al.* 2004, Wahie *et al.* 2006), leverproblem (Tobon *et al.* 2006) och malignt melanom (Kowalzik *et al.* 2009). Hos en betydande del av försökspersonerna har forskare hittat antikroppar mot läkemedlet efter behandling (Haraoui *et al.* 2006). Certolizumab pegol och golimumab bör också nämnas till denna grupp av TNF-blockerare genom modifierade antikroppar. Båda dessa har också genomgått klinisk prövning fas III och finns tillgängliga som behandlingsmetod för psoriasis, även om fokus ligger på behandling av andra sjukdomar (Keystone *et al.* 2008, Kavanaugh *et al.* 2009).

Alternativ behandling

När konventionella behandlingar inte fungerar eller är tillgängliga så finns det alternativ. Många läkemedel som i första hand används mot andra autoimmuna sjukdomar har även positiv effekt på psoriasis, t.ex. takrolimus, kolchicin, isotretinoin eller paclitaxel. Olika sorters spabehandlingar med bad i saltvatten, tid i solljus, krämer m.m. kan verka positivt likaså (Halverstam och Lebwohl 2008).

Diskussion

Alla olika behandlingsmetoder som diskuterats i denna uppsats kan vid rätt och sparsam användning ta bort eller lindra utslag av psoriasis eller psoriasisartrit utan bieffekter för majoriteten av alla psoriatiker. Utan tvivel så är kombinationer av olika behandlingar, som t.ex. acitretin och PUVA/PUVB, mer effektivt och säkrare än monobehandling (Lebwohl 1999). Läkemedel som tas oralt eller injiceras kommer att spridas och kan därför påverka hela kroppen, däremot kan salvor och ljus begränsas till ett litet område. Problemen ligger då istället i att ljus inte är tillräckligt effektivt och att alla läkemedel inte sprider sig tillräckligt djupt i form av salva eller att salvan inte skulle klara av långvarig förvaring med mera. Forskare försöker ständigt hitta nya sätt och medium för att komma förbi problemen och lyckas ibland, t.ex. kombinationen kalcipotriol och betametason (Simonsen *et al.* 2004, Vakirlis *et al.* 2008).

Läkemedel som berör vårt immunförsvar innebär alltid risker. Det forskarna idag försöker uppnå är läkemedel med mer precisa mål för att därmed eliminera bieffekter. Dessa kallas biologiska läkemedel eftersom de härstammar från en del av vårt eget immunförsvar (Feldman och Garton 2004). Biologiska läkemedel är fortfarande väldigt kostsamma jämfört med alternativen och används sällan utanför kliniska prövningar, utom i de allvarliga fall där andra läkemedel inte längre biter (Kalb *et al.* 2009). Vårt immunförsvar arbetar emot förändringar orsakade av yttre påverkan, även om vi ser dem som gynnsamma, och det är orsaken till vissa bieffekter. Vilken nytta skulle en antikropp med rätt mål ha om kroppen utvecklar antikroppar emot den efter bara några få behandlingar? Eftersom psoriasis är en kronisk sjukdom där utslagen behöver behandlas med jämna mellanrum så är det problem för framtiden.

Något som definitivt skulle underlätta för dem som försöker göra en sammanställning av alla olika undersökningar, inklusive mig, vore om en kommitté kunde bestämma standardprotokoll för sjukdomen och forskningen. Många tillförlitliga källor ger ut olika information med exempel på psoriasistyper, huruvida psoriasis är lika vanligt i soliga länder, värdering av provgruppens psykiska och fysiska förbättring o.s.v. Det är anledningen till att jag valde att inte ta upp några procenttal på hur effektiva läkemedlen var och hur vanligt det var med bieffekter.

Processen, att hitta de ultimata läkemedlen mot alla typer av psoriasis, kan skyndas på i och med framsteg inom kartläggningen av gener som orsakar sjukdomen. Förhoppningsvis så ska gåtan vara löst inom en snar framtid. Tills den dagen får psoriatiker förlita sig på de effektiva behandlingsmetoder som faktiskt finns idag för att lindra utslag, klåda och rörelseförhinder.

Tack

Tack till seminariegruppen och min handledare Karin Carlson för tips, förslag, översättning och annan återkoppling under arbetets gång.

Referenser

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. och Pillai, S. 2007. Cellular and molecular immunology. 6:e upplagan. Saunders, Elsevier. Philadelphia.
- Balbaacutes, G.M., Regantildea, M.S. och Millet, P.U. 2009. Tacalcitol ointment for the treatment of nail psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. doi 10.1080/09546630902787585.
- Barker J.N. 2001. Genetic aspects of psoriasis. *Clinical & Experimental Dermatology* 26: 321-325.
- Beato, M. 1989. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56: 335-344.
- Bonavida B. 1991. Immunomodulatory effect of tumor necrosis factor. *Biotherapy* 3: 127-133.
- Cardiff University, Department of dermatology. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI). e-sida. <http://www.dermatology.org.uk/quality/quality-dlqi.html>. Hämtad 2009-05-13.
- CDC. 2009. Health-Related Quality Of Life. e-sida. <http://www.cdc.gov/hrqol/>. Hämtad 2009-05-13.
- Chalmers, R., Hollis, S., Leonardi-Bee, J., Griffiths, C. och Marsland, B. 2006. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* publikation 1. John Wiley & Sons. doi 10.1002/14651858.CD001433.pub2.
- Chamian, F., Lowes, M.A., Lin, S., Lee, E., Kikuchi, T., Gilleaudeau, P., Sullivan-Whalen, M., Cardinale, I., Khatcherian, A., Novitskaya, I., Wittkowski, K.M. och Krueger, J.G. 2005. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 2075-2080.
- Chamian, F., Lin, S., Lee, E., Kikuchi, T., Gilleaudeau, P., Sullivan-Whalen, M., Cardinale, I., Khatcherian, A., Novitskaya, I., Wittkowski, K.M., Krueger, J.G. och Lowes, M.A. 2007. Alefacept (anti-CD2) causes a selective reduction in circulating effector memory T cells (Tem) and relative preservation of central memory T cells (Tcm) in psoriasis. *Journal of Translational Medicine* 5: 27-33.
- Charles, N., Ellis, M.D., Gerald, G. och Krueger, M.D. 2001. Treatment of Chronic Plaque Psoriasis by Selective Targeting of Memory Effector T Lymphocytes. *The New England Journal of Medicine* 345: 248-255.
- Cooper, J.C., Morgan, G., Harding, S., Subramanyam, M., Majeau, G.R., Moulder, K. och Alexander, D.R. 2003. Alefacept selectively promotes NK cell-mediated deletion of CD45RO+ human T cells. *European Journal of Immunology* 33: 666-675.
- de Jong, E.M., Ferrier, C.M., de Zwart, A., Wauben-Penris, P.J., Korstanje, C. och van de Kerkhof, P.C. 1995. Effects of topical treatment with budesonide on parameters for epidermal proliferation, keratinization and inflammation in psoriasis. *Journal of Dermatological Science* 9: 185-194.
- Drouin, R., Moroni, O., Cantin, K. och Juneau, C. 2008. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Trial of XP-828L (800 mg) on the Quality of Life and Clinical Symptoms of Patients with Mild-to-Moderate Psoriasis. *Alternative Medicine Review* 13: 145-152.
- Esteve, M., Saro, C., González-Huix, F., Suarez, F., Forné, M. och Viver, J.M. 2004. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 53: 1363-1365.
- European Medicines Agency. 2008. Bilaga 1 Produktresumé Raptiva. e-sida. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-sv.pdf>. Hämtad 2009-04-16.

- Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS). 2009. Bipacksedel. Läkemedelsnamn: Dermovat. Producerat av GlaxoSmithKline. e-sida. http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.jsp?NplID=19760121000027&DocTypeID=5&UserTypeID=0. Hämtad 2009-05-05.
- Feldman, S.R. och Garton, R. 2004. Cyclosporin in psoriasis: how?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 18: 250-253.
- Fluhr, J.W., Cavallotti, C. och Berardesca, E. 2008. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 26: 380-386.
- Fretzin, S., Crowley, J., Jones, L., Young, M. och Sobell, J. 2006. Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *Journal of Drugs in Dermatology* 5: 838-846.
- Gorelik, L. och Flavell, R.A. 2001. Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor-beta signaling in T cells. *Nature Medicine* 7: 1118-1122.
- Gottlieb, A., Menter, A., Mendelsohn, A., Shen, Y.K., Li, S., Guzzo, C., Fretzin, S., Kunyetz, R. och Kavanaugh, A. 2009. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The Lancet* 373: 633-640.
- Halverstam, C.P. och Lebwohl, M. 2008. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. *Clinics in Dermatology* 26: 546-553.
- Haraoui, B., Cameron, L., Ouellet, M. och White, B. 2006. Anti-Infliximab Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Require Higher Doses of Infliximab to Achieve or Maintain a Clinical Response. *The Journal of Rheumatology* 33: 31-36.
- Harris, S.S. och Dawson-Hughes, B. 1998. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 67: 1232-1236.
- Heydendael, V.M., de Borgie, C.A., Spuls, P.I., Bossuyt, P.M., Bos, J.D. och de Rie, M.A. 2004. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only. *Journal of Investigative Dermatology* 9: 131-135.
- Holick, M.F. 2004. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 79: 362-371.
- Huddoktor.com. 2009. Psoriasis: PASI. e-sida. Publicerad av Prescriba ApS. <http://huddoktor.com/doctor/PASI/630.html>. Hämtad 2009-05-13.
- Kalb, R.E., Strober, B., Weinstein, G. och Lebwohl, M. 2009. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *Journal of the American Academy of Dermatology* 60: 824-837.
- Karolinska Universitetssjukhuset. 2008. Psoriasis -genetik, biologi och epidemiologi. e-sida. <http://www.karolinska.se/sv/Forskning/Projektkatalog/Hud-och-plastikkirurgi/Psoriasis/>. Hämtad 2009-04-15.
- Karolinska Universitetssjukhuset. 2009. Psoriasis. e-sida. <http://www.karolinska.se/sv/Verksamheternas/Sjukdomar-tillstand--besvar/Hud/Psoriasis/>. Hämtad 2009-04-23.
- Karolinska institutet Universitetsbiblioteket -översättning av MeSH (Medical Subject Headings). 2009. Clinical trial. e-sida. http://mesh.kib.ki.se/swemesh/show.swemesh-tree.cfm?Mesh_No=V03.200&tool=karolinska. Hämtad 2009-04-22.

- Kavanaugh, A., McInnes, I., Mease, P., Krueger, G.G., Gladman, D., Gomez-Reino, J., Papp, K., Zrubek, J., Mudivarthy, S., Mack, M., Visvanathan, S. och Beutler, A. 2009. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism* 60: 976-986.
- Keystone, E., Heijde, D., Mason, D.Jr., Landewé, R., Vollenhoven, R.V., Combe, B., Emery, P., Strand, V., Mease, P., Desai, C. och Pavelka, K. 2008. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and Rheumatism* 58: 3319-3329.
- Kircik, L. 2007. Treatment of Hand and Foot Psoriasis with Emphasis on Efalizumab. *Skin Therapy Letter* (e-sida). <http://www.skintherapyletter.com/2007/12.9/2.html>. Hämtad 2009-04-22.
- Koli, K. och Keski-Oja, J. 1993. Vitamin D3 and calcipotriol enhance the secretion of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 in cultured murine keratinocytes. *Growth Factors* 8: 153-163.
- Kowalzyk, L., Eickenscheidt, L., Komar, M. och Schaarschmidt, E. 2009. Long term treatment of psoriasis with TNF-alpha antagonists : Occurrence of malignant melanoma. *Der Hautarzt* (e-sida på tyska). <http://www.springerlink.com/content/858562w497003524/fulltext.html>. Hämtad 2009-04-25.
- Langley R.G. och Ellis C.N. 2004. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 51: 563-569.
- Langley, R.G., Krueger, G.G. och Griffiths, C.E. 2005. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases* 64: 18-23.
- Lebwohl, M. 1999. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology* 41: S22-S24.
- Lebwohl, M. 2003. Psoriasis. *The Lancet* 361: 1197-1204.
- Lebwohl, M., Christophers, E., Langley, R., Ortonne, J.P., Roberts, J. och Griffiths C.E.M. 2003. An International, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Intramuscular Alefacept in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. *Archives of Dermatology* 139: 719-727.
- Lee, D., Stojadinovic, O., Krzyzanowska, A., Vouthounis, C., Blumenberg, M. och Tomic-Canic, M. 2009. Retinoid-responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *Journal of Cellular Physiology* (e-publikation). doi 10.1002/jcp.21784.
- Leman, J.A. och Burden, A.D. 2008. Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 4: 1165-1176.
- Leonardi, C., Sofen, H., Krell, J., Caro, I., Compton, P. och Sobell, J.M. 2007. Phase IV study to evaluate the safety and efficacy of efalizumab for treatment of hand and foot psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56: AB48.
- Lyakh, L., Trinchieri, G., Provezza, L., Carra, G. och Gerosa, F. Regulation of interleukin12/interleukin-23 production and the T-helper 17 response in humans. *Immunological Reviews* 226: 112-131.
- Madan, V. och Griffiths, C.E. 2007. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatologic therapy* 20: 239-250.
- Marsland, A.M. och Griffiths, C.E.M. 2002. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *European Journal of Dermatology* 12: 618-622.

- Müller, K., Diamant, M. och Bendtzen, K. 1991. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunology Letters* 28: 115-120.
- National Psoriasis Foundation. 2002. Benchmark Survey on Psoriasis and Psoriatic Arthritis Summary of Top-Line Results. e-sida.
<http://www.psoriasis.org/files/pdfs/press/npfsurvey.pdf>. Hämtad 2009-04-15.
- Norman, A.W. 1998. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *The American Journal of Clinical Nutrition* 67: 1108-1110.
- Patel, R.V., Clark, L.N., Lebwohl, M. och Weinberg, J.M. 2009. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology* (e-publikation). doi 10.1016/j.jaad.2008.12.031.
- Psoriasisförbundet. Olika former av Psoriasis. e-sida.
<http://www.psoriasisforbundet.se/ompsoriasis/olika-former-av-psoriasis/>. Hämtad 2009-04-23.
- Raptiva. 2009. Important Safety Information. e-sida.
<http://www.raptiva.com/raptiva/safety/index.jsp>. Hämtad 2009-04-15.
- Revicki, D.A., Menter, A., Feldman, S., Kimel, M., Harnam, N. och Willian, M.K. 2008. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: Results from a randomized, controlled Phase III study. *Health and Quality of Life Outcomes* 6: 75-82.
- Scheinfeld, N. och Deleo, V. 2003. A review of studies that have utilized different combinations of psoralen and ultraviolet B phototherapy and ultraviolet A phototherapy. *Dermatology Online Journal* 9:7 (e-publikation).
<http://dermatology.cdlib.org/95/reviews/uv/scheinfeld.html>.
- Simonsen, L., Høy, G., Didriksen, E., Persson, J., Melchior, N. och Hansen, J. 2004. Development of a new formulation combining calcipotriol and betamethasone dipropionate in an ointment vehicle. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 30: 1095-1102.
- Sjukvårdsrådgivningen (1177.se). 2007. Psoriasis / Vård och behandling. e-sida.
<http://www.sjukvardsradgivningen.se/artikel.asp?CategoryID=24164&PreView=>. Hämtad 2009-05-05.
- Stähelin, H.F. 2009. Crucial decisions in the discovery of cyclosporin. e-sida.
www.sandimmune.ch/texte/Nature-Manu_2002-04-29.pdf. Hämtad 2009-05-29.
- Swanbeck, G., Inerot, A., Martinsson, T., Wahlström, J., Enerbäck, C., Enlund, F., och Yhr, M. 1995. Age at onset and different types of psoriasis. *The British Journal of Dermatology* 133: 768-773.
- Swanbeck, G., Inerot, A., Martinsson, T., Enerbäck, C., Enlund, F., Samuelsson, L., Yhr, M. och Wahlström, J. 1997. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *British Journal of Dermatology* 137: 939-942.
- Tidningarnas Telegrambyrå (TT). 2009. Psoriasismedicin dras tillbaka. *Dagens Nyheter* nätupplaga. <http://www.dn.se/nyheter/vetenskap/psoriasismedicin-dras-tillbaka-1.841726>. Hämtad 2009-04-14.
- Timothy, A., Springer, Michael, L., Dustin, Takashi, K., Kishimoto, och Marlin, S.D. 1987. The Lymphocyte Function Associated LFA-1, CD2, and LFA-3 Molecules: Cell Adhesion Receptors of the Immune System. *Annual Review of Immunology* 5: 223-252.
- Tobin, A.M., Maguire, B., Enright, H. och Kirby, B., 2008. The effects of phototherapy on the numbers of circulating natural killer cells and T lymphocytes in psoriasis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 25: 109-110.
- Tobon, G.J., Cañas, C., Jaller, J., Restrepo, J. och Anaya, J. 2006. Serious liver disease induced by infliximab. *Clinical Rheumatology* 26: 578-581.

- Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR). 2009. Terminologilista. Version 050301. Senast uppdaterad 2009-03-30. http://www.ucr.uu.se/sv/images/stories/Dokument/ordlista_ucr_050301.pdf. Hämtad 2009-04-22.
- Vakirlis, E., Kastanis, A. och Ioannides, D. 2008. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 4: 141-148.
- Vissers, W.H., Berends, M., Muys, L., van Erp, P.E., de Jong, E.M. och van de Kerkhof, P.C. 2004. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Experimental Dermatology* 13: 106-112.
- Wahie, S., Alexandroff, A. och Reynolds, N.J. 2006. Hepatitis: a rare, but important, complication of infliximab therapy for psoriasis. *Clinical & Experimental Dermatology* 31: 460-461.
- Wahl, S.M. och Chen, W. 2005. Transforming growth factor- β -induced regulatory T cells referee inflammatory and autoimmune diseases. *Arthritis Research Therapy* 7: 62-68.
- Werther, W.A., Gonzalez, T.N., O'Connor, S.J., McCabe, S., Chan, B., Hotaling, T., Champe, M., Fox, J.A., Jardieu, P.M., Berman, P.W. och Presta, L.G. 1996. Humanization of an anti-lymphocyte function associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and re-engineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. *The Journal of Immunology* 157: 4986-4995.
- Zachariae, H., Zachariae, R., Blomqvist, K., Davidsson, S., Molin, L., Mork, C. och Sigurgeirsson, B. 2001. Treatment of psoriasis in the Nordic countries: A questionnaire survey from 5739 members of the psoriasis associations -Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol* 81: 116-121.
- Zimecki, M. och Kruzel, M.L. 2007. Milk-derived proteins and peptides of potential therapeutic and nutritive value. *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology* 6: 89-106.