

Statusartikel

Systemisk behandling af psoriasis

Anne Hald Rittig, Trine Bertelsen, Mads Rasmussen & Kirsten Rønholt

Hud- og Kønssygdomme, Aarhus Universitetshospital

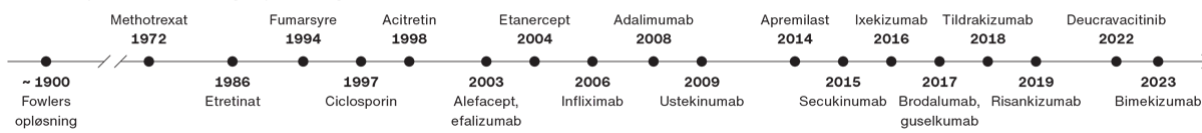
Ugeskr Læger 2024;186:V06240412. doi: 10.61409/V06240412

HOVEDBUDSKABER

- Systemisk behandling af psoriasis har gennemgået en stor udvikling de seneste årtier.
- Behandling er afhængig af typen af psoriasis, sværhedsgrad, komorbiditeter og tidligere behandlinger.
- Behandlingsmål og muligheder har ændret sig i takt med stadig mere effektive behandlinger.

Psoriasis er en kronisk immunmedieret sygdom, der ikke kan kureres. Behandlingsmålet for patienter med psoriasis har ændret sig i takt med udviklingen af behandlingsmodaliteterne. Nutidens behandlingsmål er at opnå symptomkontrol, forbedre livskvaliteten og forebygge komplikationer. Psoriasis Area Severity Index (PASI) bruges som et objektive mål til at vurdere udbredelsen og sværhedsgraden af psoriasis baseret på erytem, tykkelse og graden af skældannelse. Behandlingsmæssigt ønskes en absolut PASI < 3. Klinisk anvendes en absolut PASI, hvorimod man i kliniske afprøvninger typisk rapporterer behandlingsrespons som den procentmæssige ændring i PASI. PASI75 angiver således en 75% forbedring i PASI. Tidligere var PASI75 det primære effektmål, men i takt med, at behandlingerne er blevet mere effektive, angives antallet af patienter, der opnår PASI90 [1].

Gennem tiden har behandlingen af psoriasis været mangeartet og er det til dels fortsat (Figur 1). En af de tidligst beskrevne systemiske behandlinger er Fowlers opløsning, som indeholder arsenik. Fowlers opløsning blev anbefalet til behandling af psoriasis i starten af 1900-tallet, men på grund af arseniks karcinogene virkning anvendes behandlingen ikke længere [2-4].

FIGUR 1 Systemisk behandling af psoriasis gennem tiderne.

Det første store gennembrud i systemisk behandling af psoriasis kom med methotrexat, som blev godkendt af FDA i 1972. Etretinat blev i 1986 godkendt af FDA til behandling af svær psoriasis, men blev i 1998 erstattet af acitretin, som fortsat er den eneste A-vitaminanalog som er godkendt til behandling af psoriasis [5]. I 1994 blev fumarsyre godkendt i Tyskland til behandling af svær psoriasis, og i 1997 blev ciclosporin godkendt af FDA til psoriasis [6]. Disse behandlinger omtales som førstegenerationsimmunmodulerende behandlinger og bruges fortsat til behandling af moderat til svær psoriasis.

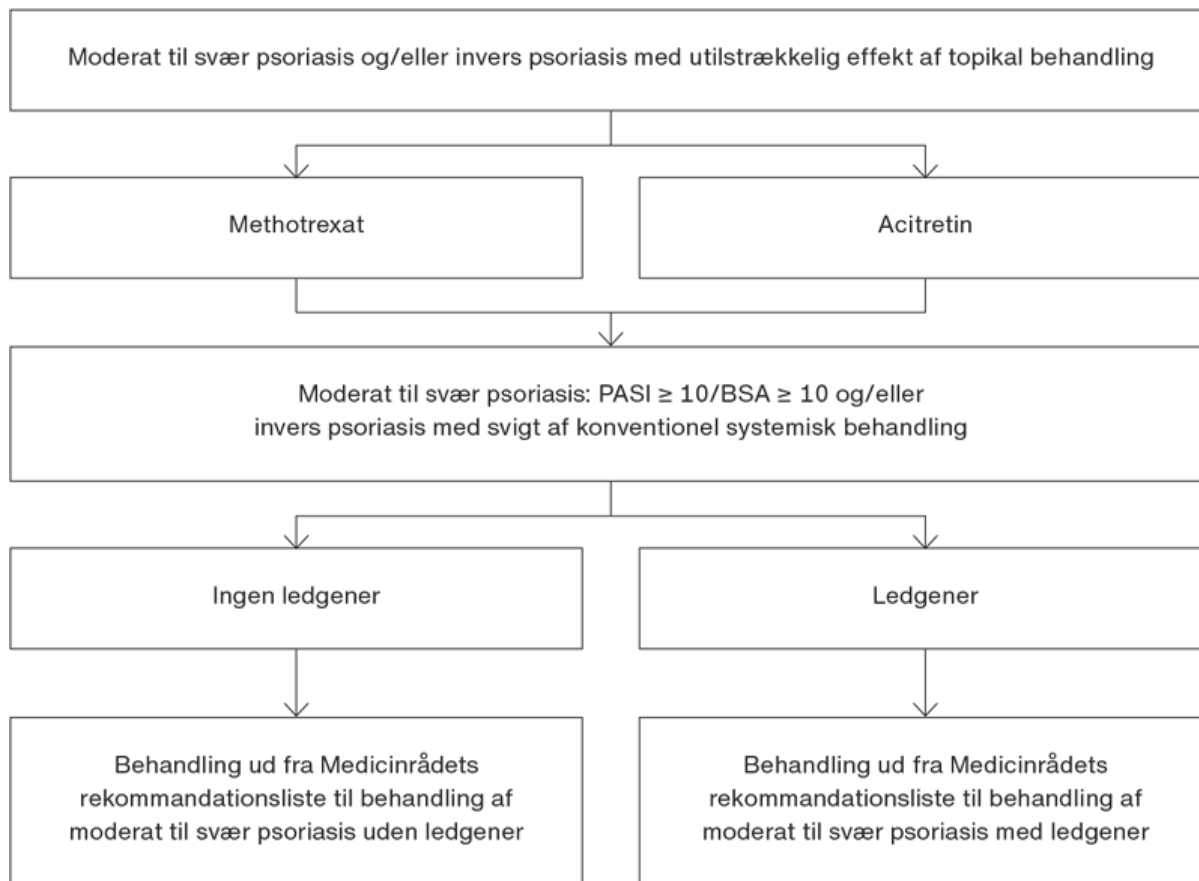
I de seneste årtier har behandlingen af psoriasis gennemgået en revolution med introduktionen af andengenerationsimmunmodulerende behandlinger (biologiske lægemidler). De første biologiske behandlinger blev godkendt i 2003 og var målrettet henholdsvis CD2 (alefacept) og CD11a (efalizumab). Begge præparater er

siden blevet trukket tilbage på grund af inferior virkning og/eller bivirkninger [7]. Kort efter kom etanercept, efterfulgt af infliximab og adalimumab. Alle tre præparater hæmmer TNF- α . Herefter blev det muligt at behandle med ustekinumab (2009), som hæmmer IL-12/IL-23. I 2014 blev apremilast, en PDE4-hæmmer, godkendt til behandling af moderat til svær psoriasis, efterfulgt af IL-17-hæmmere (secukinumab (2015), ixekizumab (2016), brodalumab (2017) og bimekizumab (2023)) og selektive IL-23-hæmmere (guselkumab (2017), tildrakizumab (2018) og risankizumab (2019)), som hæmmer tyrosinkinase (TYK)-2, er også blevet godkendt til systemisk behandling af moderat til svær psoriasis. Methotrexat og adalimumab er i dag de mest anvendte systemiske præparater til behandling af psoriasis i Danmark.

Systemisk behandling af psoriasis

Tilbud og valg af behandling til patienter med psoriasis afhænger af faktorer såsom type, sværhedsgrad og udbredelse af psoriasis samt komorbiditeter, graviditetsønske og alder (**Figur 2**). Patienter med psoriasis kan tilbydes systemisk behandling, hvis de opfylder et af følgende kriterier: 1) legemsoverfladeareal, som er påvirket af psoriasis, > 10% eller PASI > 10, 2) psoriasis, som involverer særlige områder af huden (invers psoriasis), f.eks. ansigt, genitalier, hænder, fødder og negle, eller 3) manglende effekt af lokalbehandling. Manglende effekt af lokalbehandling defineres som utilstrækkelig effekt efter daglig brug af gruppe 3-4-lokalsteroid eller kombinationspræparat med calcipotriol i fire uger, hvilket efter vurdering kan forlænges til otte uger. Årsagen til manglende effekt kan i nogle tilfælde skyldes nonadhærens, som ofte tilskrives, at de topikale behandlinger er krævende og for nogle patienter ubehagelige at bruge.

FIGUR 2 Simplificeret flowdiagram over systemisk behandling af psoriasis.



BSA = legemsoverfladeareal; PASI = Psoriasis Area Severity Index.

Den videre behandling afhænger af patientens præferencer, typen af psoriasis, graviditetsønske og komorbiditeter, herunder psoriasisgigt. Som udgangspunkt vil patienter, der er kandidater til systemisk behandling, blive tilbudt methotrexat eller acitretin. Disse behandlingsmodaliteter foregår typisk i speciallægepraksis. Da methotrexat er mere effektiv i behandlingen af plaque psoriasis end acitretin, er det ofte methotrexat, der vælges [8]. Methotrexat kan gives som tablet eller injektion. Tabletbehandling forsøges i første omgang, men ved utilstrækkelig effekt, eller hvis der opstår gastrointestinale bivirkninger, forsøges injektionsbehandling. Den maksimale behandlingseffekt af methotrexat kan først vurderes 8-12 uger efter behandlingsstart. Cirka 40% af de patienter, der er i behandling med methotrexat, opnår PASI75 [9, 10].

Acitretin er et A-vitaminderivat, som virker særligt godt på hyperkeratotiske og pustuløse psoriasisforandringer. Acitretin er typisk førstevalg til disse former for psoriasis herunder pustulosis palmoplantaris [11]. Acitretin frarådes som behandlingsmodalitet for kvinder i den fertile alder på grund af præparatets langvarige teratogene virkning.

En anden særdeles effektiv behandlingsmulighed er ciclosporin, men præparatet anvendes sjældent på grund af risikoen for nyretoksicitet. Af denne grund behandles patienter med hudlidelser, inklusive psoriasis, oftest maksimalt i to år. Ciclosporin overvejes og vælges derfor primært ved svære tilfælde, hvor der er behov for en hurtigt indsættende effekt [12], og kan anvendes til gravide [13]. I takt med tiltagende sikkerhedsdata for biologisk behandling af gravide patienter er brugen af ciclosporin dog aftaget [14].

Andengenerationsimmunmodulerende behandling

Andengenerationsimmunmodulerende behandling er en samlet betegnelse for en gruppe af lægemidler, hvoraf de målrettede immunmodulatorer (biologisk behandling) er mest anvendt. Disse behandlinger, der er antistoffer eller receptormolekyler, gives som injektion, enten subkutant eller intravenøst, afhængigt af det enkelte præparat.

Patienter, som har behandlingssvigt med de konventionelle systemiske behandlinger, eller som har svært påvirket livskvalitet målt ved Daily Quality of Life Index (DLQI > 10), kan tilbydes vurdering med henblik på, om de er kandidater til biologisk behandling. Patienter uden kontraindikationer skal dog som udgangspunkt afprøve methotrexat i højest tålte dosis i min. 3 mdr. Hvis methotrexat er kontraindiceret, bør smalspektret UVB 3 × ugentligt i 8-10 uger eller acitretin i højest tålte dosis i min. 3 mdr. forsøges. Enkelte patienter med svær psoriasis, hvor det vurderes, at sygdommen ikke kan bringes i ro med de konventionelle behandlinger, kan tilbydes behandling med biologisk medicin uden først at have forsøgt methotrexat eller acitretin [15, 16].

Patienternes komorbiditeter kan have betydning for valget af behandling, da nogle af præparaterne kan udløse eller forværre eksisterende sygdomme. Det er særligt vigtigt at vide, om patienten har haft kræft inden for de seneste fem år eller er diagnosticeret med hjerteinsufficiens eller anden autoimmun sygdom såsom inflammatorisk tarmsygdom eller multipel sklerose [17, 18].

De biologiske præparater er målrettet specifikke cytokiner eller cytokinreceptorer involveret i patogenesen for psoriasis. De består af TNF-hæmmere (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), IL-17-antistoffer (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab, brodalumab), IL-23-antistoffer (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) og IL-12/23-antistoffer (ustekinumab).

Valget af behandling tager udgangspunkt i Medicinrådets rekommandationsliste og er målrettet plaque psoriasis [19]. Listen er en prioriteret rækkefølge over præparaterne, og der skelnes mellem patienter med og uden ledgener. Rekommandationslisten er baseret på en evidensbaseret gennemgang af behandlingernes effekt, bivirkningsprofil og omkostninger. Især omkostninger har fået større betydning for behandlingernes placering på rekommandationslisten efter fremkomsten af biosimilære midler (ikkeoriginale præparater).

Skift af behandling sker ud fra en samlet vurdering af bivirkninger og sværhedsgraden af patientens psoriasis. Hvis patienten fortsat har moderat til svær psoriasis på trods af behandling, tales der om behandlingssvigt. Behandlingssvigt opdeles i primært og sekundært behandlingssvigt. Primært behandlingssvigt er utilstrækkelig effekt efter 12-16 ugers behandling. Sekundært behandlingssvigt er, når den primære effekt aftager. Sekundært behandlingssvigt kan bl.a. skyldes udvikling af antistoffer mod præparatet, hvilket er særligt beskrevet ved TNF-hæmmere [20].

Spesolimab er målrettet IL-36-receptoren og er en ny behandling til patienter med generaliseret pustuløs psoriasis. Spesolimab er udviklet til behandling og forebyggelse af akut generaliseret opblussen i pustuløs psoriasis [21]. På baggrund af effekt, bivirkninger og pris er spesolimab på nuværende tidspunkt ikke anbefalet af Medicinrådet.

Øvrige behandlingsmodaliteter

Medicinrådets rekommandationsliste indeholder også gruppen af small molecule inhibitorer (deucravacitinib og apremilast). Herudover findes dimethylfumarat, som ikke er vurderet af Medicinrådet og ikke fremgår af rekommandationslisten. Deucravacitinib, apremilast og dimethylfumarat er alle tabletbehandlinger og giver derfor mulighed for alternativ administration til patienter, som ikke kan kooperere til injektionsbehandlingerne.

Deucravacitinib er en TYK-2-hæmmer. TYK-2 medierer signalering af IL-23, IL-12 og type I-interferoner [22]. Deucravacitinib blev i 2023 en del af Medicinrådets behandlingsvejledning i behandlingen af voksne med psoriasis uden ledgener.

Apremilast er et lille molekyle, der virker intracellulært ved at hæmme enzymet PDE4. Hæmningen af PDE4 nedregulerer det inflammatoriske respons ved at modulere ekspansionen af forskellige proinflammatoriske cytokiner, herunder TNF- α , IL-23 og IL-17. Apremilast medfører mindre immunsuppression end de biologiske behandlinger og bruges derfor også til patienter, som har haft kræft inden for de seneste fem år. Til gengæld er behandlingen bivirkningstung og mindre effektiv [23].

Dimethylfumarat menes til dels at virke ved at nedregulere flere inflammatoriske cytokiner og inducere et skift fra et proinflammatorisk Th1/Th17-respons til et antiinflammatorisk/regulatorisk Th2-respons. Dimethylfumarat er en velegnet behandlingsmulighed hos ældre og patienter med aktuelle eller tidligere komorbiditeter inkl. kræft og latent tuberkulose [24].

I forhold til apremilast og dimethylfumarat skal det dog påpeges, at stadig flere studier viser, at behandling med IL-17- og IL-23-hæmmere også er sikre i disse tilfælde og samtidig må forventes at give en bedre sygdomskontrol [25-27].

Diskussion

Behandlingsvalget bør, som ved andre behandlinger, foregå ved fælles beslutningstagning med inddragelse af patientens ønsker. Sværhedsgraden af den enkelte patients psoriasis er dog af stor betydning for, om der kan tilbydes systemisk behandling, herunder behandling med et andengenerationsimmunmodulerende præparat, da risikoen for bivirkninger ikke bør overstige en eventuel effekt. Ligeledes er behandlingsvalget af andengenerationsimmunmodulerende præparater, som tidligere nævnt, styret af Medicinrådets rekommandationsliste. De fleste patienter oplever til trods for effektiv behandling, at det i perioder er nødvendigt at bruge steroidcremer, da sygdommen er fluktuerende [28]. Topikal behandlingsadhærens er svært at opretholde [29], men kan muligvis hindre præmature behandlingsskift. Der findes endnu ikke en kurativ behandling til psoriasis, og selvom mange patienter med svær psoriasis i dag kan behandles effektivt, giver nogle velbehandlede patienter udtryk for bekymring over aftagende effekt eller behandlingssvigt. På nuværende tidspunkt findes der ikke sikre biologiske markører, der kan anvendes som indikatorer for, hvilke patienter der opnår behandlingseffekt, og hvem der må opgive behandlingen på grund af bivirkninger eller sekundært svigt [30]. Det er dog forventeligt, at fremtidig behandling af patienter med psoriasis i endnu større grad vil blive præget af personlig medicin.

Korrespondance *Anne Hald Rittig*. E-mail: annehald@rm.dk

Antaget 10. september 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. november 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V06240412.

doi 10.61409/V06240412

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Systemic treatments for psoriasis

Psoriasis is a chronic skin disease for which there is no cure. However, the systemic treatment of psoriasis has undergone a revolution over the last few decades and now offers many different options. With more effective treatments available, the endpoints for successful treatment have also changed. The choice of systemic treatment depends on various factors as summarised in this review.

REFERENCER

1. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(3):155-157. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2014.10.001>
2. Jolliffe DM. A history of the use of arsenicals in man. *J R Soc Med.* 1993;86(5):287-289. <https://doi.org/10.1177/014107689308600515>
3. Cuzick J, Sasieni P, Evans S. Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol.* 1992;136(4):417-421. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116514>
4. Lynn S, Lai HT, Gurr JR, Jan KY. Arsenite retards DNA break rejoining by inhibiting DNA ligation. *Mutagenesis.* 1997;12(5):353-358. <https://doi.org/10.1093/mutage/12.5.353>
5. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA et al. Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(7):772-782.
6. Soleymani T, Vassantachart JM, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of cyclosporine for psoriasis: a critical appraisal and comprehensive review. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(3):293-301.
7. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2297. <https://doi.org/10.3390/ijms18112297>
8. Alabas OA, Mason KJ, Yiu ZZN et al. Effectiveness and persistence of acitretin, ciclosporin, fumaric acid esters and methotrexate for patients with moderate-to-severe psoriasis: a cohort study from BADBIR. *Br J Dermatol.* 2023;188(5):618-627. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad004>
9. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-566. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x>
10. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):528-537. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32127-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32127-4)
11. Lee CS, Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):769-779. <https://doi.org/10.1517/14740330903393732>
12. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:805705. <https://doi.org/10.1155/2013/805705>
13. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E et al. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013;36(5):279-294. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0034-x>
14. Chambers CD, Johnson DL, Xu R et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223603>
15. https://dds.nu/wp-content/uploads/2024/03/Guideline-DDS-2.-generations-immunomodulatorisk-behandling-opdatering-december-2023_Final-1.pdf. (28. sep 2024).
16. <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clv20jpg13acsxcjrux8329gn-0-euroguiderm-pso-gl-mar-2024.pdf>. (28. sep 2024).
17. Loft ND, Vaengebjerger S, Halling AS et al. Adverse events with IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of phase III studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1151-1160.

- <https://doi.org/10.1111/jdv.16073>
18. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther.* 2020;37(1):364-380. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01145-8>
 19. www.medicinraadet.dk (28. sep 2024).
 20. Valenzuela F, Flores R. Immunogenicity to biological drugs in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e3015. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3015>
 21. Morita A, Strober B, Burden AD et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10412):1541-1551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01378-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01378-8)
 22. Catlett IM, Hu Y, Gao L et al. Molecular and clinical effects of selective tyrosine kinase 2 inhibition with deucravacitinib in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):2010-2020.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.001>
 23. Stein Gold LF, Bagel J, Tyring SK et al. Comparison of risankizumab and apremilast for the treatment of adults with moderate plaque psoriasis eligible for systemic therapy: results from a randomized, open-label, assessor-blinded phase IV study (IMMpulse). *Br J Dermatol.* 2023;189(5):540-552. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad252>
 24. Burlando M, Campione E, Cuccia A et al. Real-world use of dimethyl fumarate in patients with plaque psoriasis: a Delphi-based expert consensus. *Dermatol Reports.* 2023;15(2):9613. <https://doi.org/10.4081/dr.2023.9613>
 25. Torres T, Chiricozzi A, Puig L et al. Treatment of psoriasis patients with latent tuberculosis using IL-17 and IL-23 inhibitors: a retrospective, multinational, multicentre study. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(2):333-342. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00845-4>
 26. Vangilbergen M, Stockman A, Van De Velde A et al. The role of IL-17 and IL-23 inhibitors in the development, progression, and recurrence of cancer: a systematic review. *JAAD International* (online 16. aug 2024). <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2024.06.006>
 27. Nogueira M, Warren RB, Torres T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis - time for a paradigm change. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):824-834. <https://doi.org/10.1111/jdv.16866>
 28. Romero IB, Dauden E, Foraster CF et al. PASI 100 response rates in moderate to severe psoriasis: a systematic literature review and analysis of clinical practice guidelines. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(3):1661-1669. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1890683>
 29. Svendsen MT, Feldmann S, Tiedemann SN et al. Improving psoriasis patients' adherence to topical drugs: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(8):776-785. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1623371>
 30. Antonatos C, Asmenoudi P, Panoutsopoulou M, Vasilopoulos Y. Pharmaco-omics in psoriasis: paving the way towards personalized medicine. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7090. <https://doi.org/10.3390/ijms24087090>