

TNF1B Psoriaasi

Pekka J Nykänen
Reumatologi

Ajanvaraus pääkaupunkiseudulla [näillä ohjeilla](#).

Psoriaasin ja psoriaasiartriitin hoito TNF-salpaajilla

Avoimet tutkimukset TNF-salpaajien tehosta psoriaasin ja psoriaasiartriitin hoidossa

- [Infliksimabi](#)
- [Etanersepti](#)
- [Adalimumabi](#)

Kontrolloidut tutkimukset TNF-salpaajilla psoriaasin ja psoriaasiartriitin hoidossa

- [Infliksimabi](#)
- [Etanersepti](#)
- [Adalimumabi](#)
- [Golimumabi](#)

TNF-salpaajien aiheuttama psoriaasin puhkeaminen

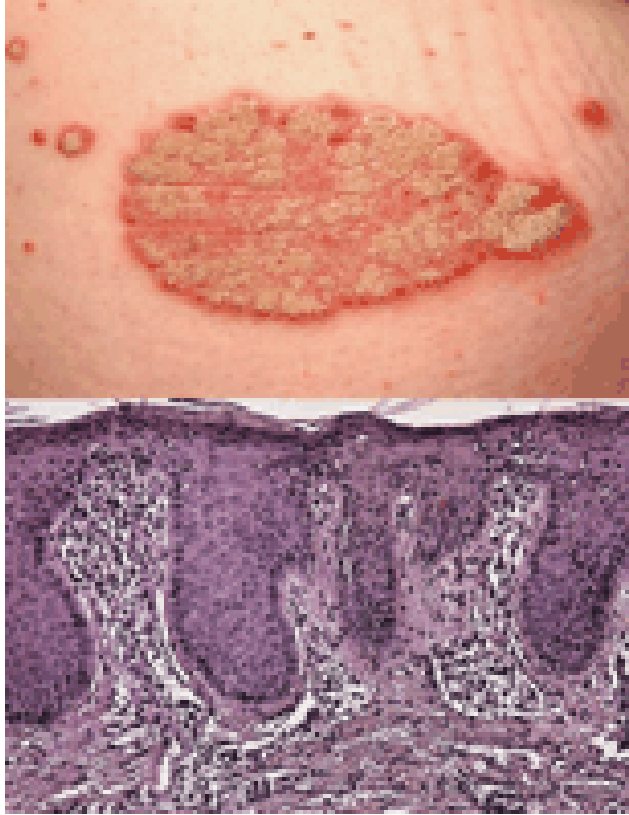
- [Infliksimabi](#)
- [Etanersepti](#)
- [Adalimumabi](#)

Avoimet tutkimukset TNF-salpaajilla palmoplantaarisen pustuloosin hoidossa

- [Infliksimabi](#)
- [Etanersepti](#)
- [Adalimumabi](#)

Avoimet tutkimukset TNF-salpaajien tehosta psoriaasin ja psoriaasiartriitin hoidossa

Psoriaasia on väestössä 2-3 %:lla. Psoriaasi-ihottumaa sairastavista on noin 30 %:lla niveltulehduksia eli psoriaasiartriitti. Naisilla ja miehillä on psoriaasiartriittia yhtä paljon ja iho-oireet useimmiten edeltävät niveltulehduksia.



Yläkuvassa tyypillistä hilseilevää psoriaasin ihottumaa.

Alakuvassa mikroskooppinen kuva psoriaasin ihottumasta. Verinahassa (dermis) on runsaasti valkosoluja (tummansiniset pisteet) ([Rott](#) 2005).

Psoriaasin eri muotoja ([Schön ja Boehncke](#) 2005)

Table 1. Moll and Wright's classification of PsA

I	Classical form, involving only the distal interphalangeal joints (9%)
II	Destructive, arthritis mutilans (1%)
III	Symmetric polyarthritis (17%)
IV	Asymmetric oligoarthritis (big and small joints affected) with dactylitis (65%)
V	Ankylosing spondylitis with or without peripheral affection (8%)

Psoriaasiartriitin eri muotoja (Lamazza 2009)

Tässä ovat [Englannin suositukset](#) TNF-salpaajien käytöstä psoriaasiksen hoidossa.

Infliksimabi

O'Quinn ja Miller (2002) kuvasivat kaksi potilastapausta, joissa vaikeaa psoriaasia sairastaville saatiin yhdellä infliksimabi-infuusiolla dramaattinen paraneminen aikaan.

Tapaus 1:

52-vuotiaalla miehellä oli ollut vaikea psoriaasi 17 vuoden ajan. Lisäksi sormien kärkinivelissä oli artriitti. Hän sai laskimoon **infliksimabia 10mg/kg**. Sen jälkeen kahden päivän kuluessa ihon kutina ja punoitus vähenivät. Seuraavina päivinä myös nivelkivut helpottivat. **Kuukauden kuluessa psoriaasin ihomuutokset**

paranivat täydellisesti. Kolmen kuukauden kuluttua psoriaasi aktivoitui uudelleen.

Tapaus 2:

33-vuotiaalla naisella oli ollut psoriaasiartriitti kahdeksan vuoden ajan. Laajojen ihomuutosten lisäksi hänellä oli voimakas turvotus sorminivelissä.

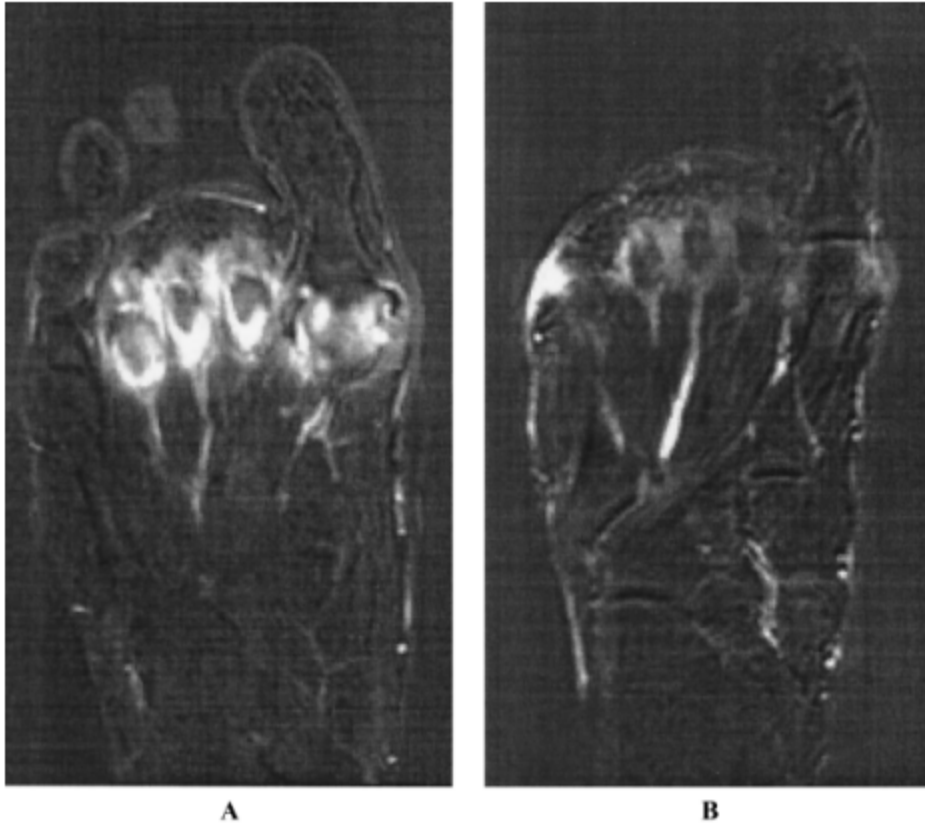
Hän sai kerta-annoksena infliksimabia (5 mg/kg). Vuorokauden kuluessa alkoi ihossa tapahtua paranemista. Kahdessa viikossa iho parani täysin ja niveltulehdukset paranivat huomattavasti.

Provenzano ja kollegat (2003) selvittivät avoimessa tutkimuksessaan infliksimabin tehoa psoriaasiartriitin hoidossa. Tutkittavana oli 12 potilasta, joiden sairaus ei ollut reagoanut tavanomaiselle lääkitykselle.

	Arvot ennen infliksimabihoitoa	2.5 kuukauden infliksimabihoidon jälkeen	8.5 kuukauden infliksimabihoidon jälkeen
Potilaan tuntema kipu (VAS 0-100)	84	54	33
Potilaan tuntema sairaudentunne (0-100)	83	54	28
Lääkärin arvio sairauden aktiviteetista (0-100)	74	49	27
Aristavien nivelten lukumäärä	32	24	10
Turvonneiden nivelten lukumäärä	10	6	2
CRP	9	7	2

Tutkijoiden johtopäätös: " Our data confirm the efficacy of infliximab in patients with psoriatic arthritis (PsA), suggesting that it may be the preferred treatment for patients resistant to conventional DMARDs."

[Antoni](#) ja kollegat (2002) antoivat avoimessa tutkimuksessa infliksimabia kymmenelle potilaalle vuoden ajan.



Vasemmalla kuvassa A psoriaasiatriittipotilaan jalkaterän nivelten tulehdus valkoisina alueina magneettikuvassa.

Oikealla kuvassa B saman potilaan jalkaterä 2.5 kuukauden **infliksimabihoito**n jälkeen. On tapahtunut **selvä paraneminen**. ([Antoni 2002](#)).

Tutkijoiden johtopäätös: "**Infliximab** was **effective, safe**, and well tolerated in **psoriatic arthritis** (PsA). Arthritis and psoriasis improved in all patients during the 54-week evaluation. Further investigation of the use of infliximab for PsA and psoriasis is warranted."

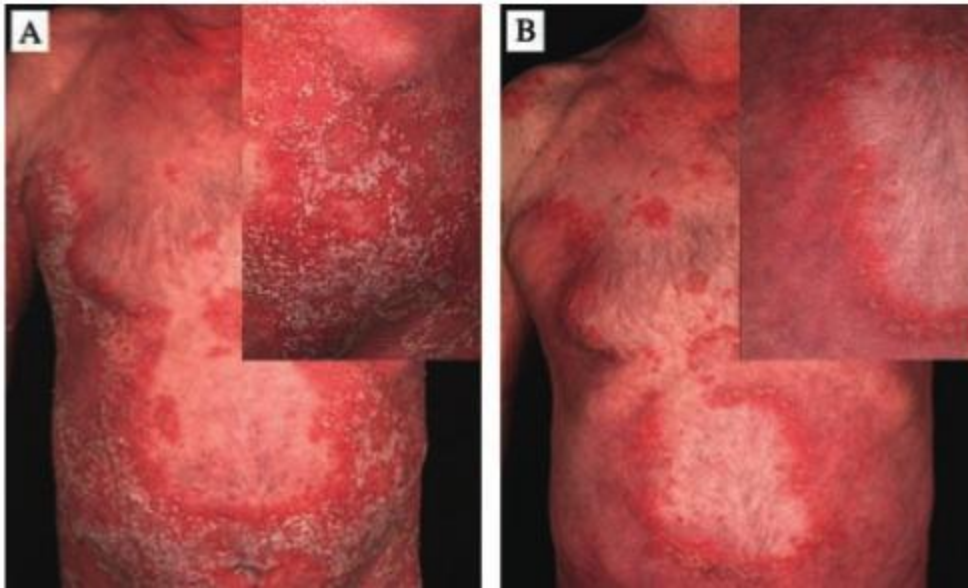


Figure 1. Pustular psoriasis before (A) and 72 h after first infusion of infliximab (B). Pustules rapidly resolved and the erythema faded.

Jo kolmessa päivässä alkaa psoriaasi-ihottuma tulla paremmaksi infliksimabi-infuusion annon jälkeen (Benoit 2004).
Katso yläpuolella oleva kuva.

Scali ja kollegat (2005) antoivat avoimessa tutkimuksessa 16 psoriartriittipotilaalle infliksimabia kahden vuoden ajan.

Tulokset:

ACR50 vaste saatiin noin puolella potilaista. Katso alapuolella oleva kuva.

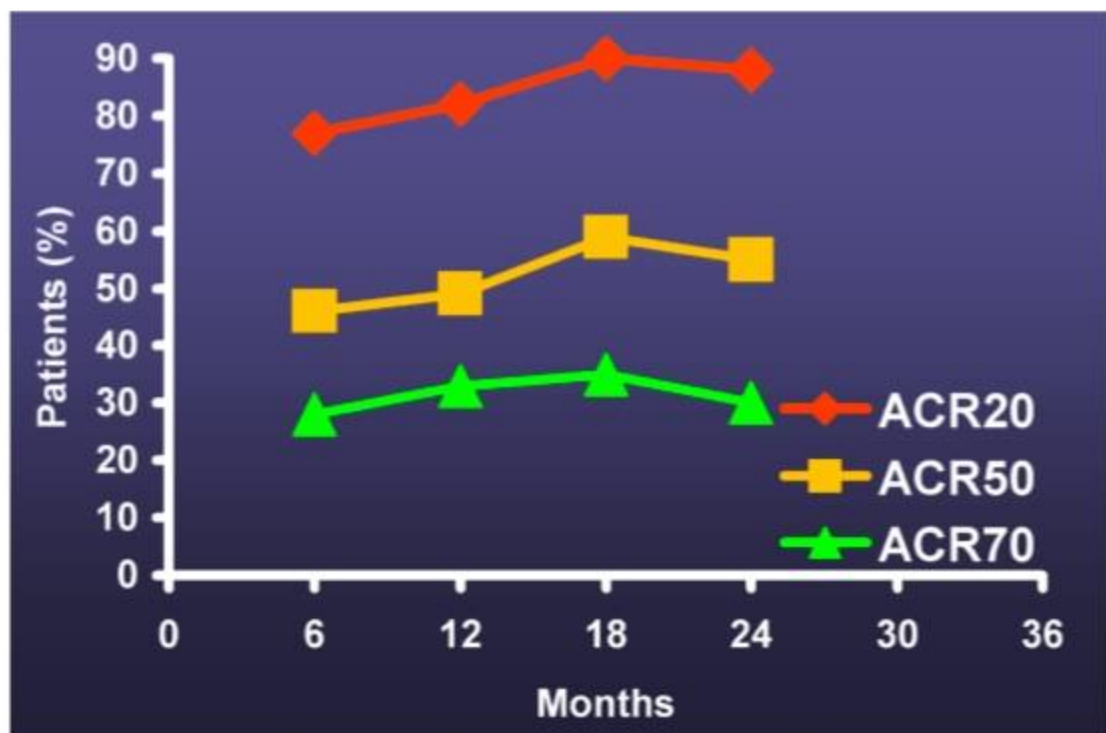


FIGURE 1. American College of Rheumatology(ACR) responses to infliximab.

Tutkijoiden johtopäätös:

" **Infliximab therapy was effective in controlling joint and skin disease,** having an acceptable safety profile and very good compliance when considering this type of patient."



Kuva A: 49-vuotiaan miehen psoriaasi-ihottuma ennen hoitoa

Kuva B: Saman henkilön ihottuma kahden vuoden infliksimabihoidon jälkeen
([Voulgari](#) 2006).

Gratacos ja kollegat (2007) antoivat avoimessa tutkimuksessa 69 psoriaasiartriittipotilaalle infliksimabia 5 mg/kg kahden kuukauden välein. Kolmen ja puolen kuukauden kuluttua todettiin noin **puolella potilaista (47 %)** **todettiin ACR50 hoitotulos tulehtuneiden nivelten määrässä.** Katso alapuolella oleva kuva.

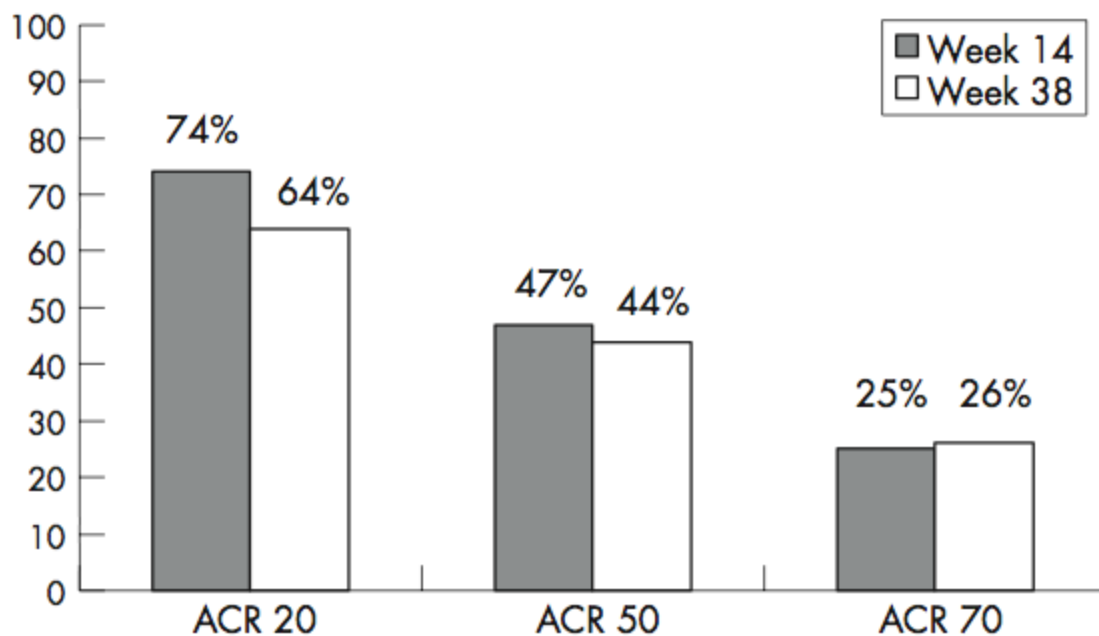


Figure 1 ACR response at 14 and 38 weeks of treatment with infliximab (intention to treat analysis).

(Gratacos 2007)

Alstergren ja kollegat (2008) antoivat 62-vuotiaalle psoriaasiartriitista kärsivälle naiselle infliksimabia suoraan tulehtuneeseen leukaniveleen fysiologiseen keittosuolaliuokseen sekoitettua infliksimabia 0.5 ml (= 5 mg) kuuden viikon välein yhteensä kuusi kertaa.

Tulokset:

- leukanivelen lepokipu helpotti
- leukanivelen arkuus väheni
- leukanivelen liikelaajuus parani

Kommenttini: **Suoraan niveleen laitettu infliksimabi vaikuttaisi toimivan tulehduksellisissa reumasairauksissa.**

Etanersepti

De Groot ja kollegat (2006) antoivat muulle terapialle huonosti reagoiville psoriaasipotilaille etanerseptia (25-50 mg kaksi kertaa viikossa) kolmen kuukauden ajan. Tutkimus oli avoin ja retrospektiivinen.

Tulokset:

- Vain 21-23 % potilaista saavutti PASI 75 paranemisen
- PASI 90 paranemisen saavutti 7 % potilaista

Lekpa ja kollegat (2009) saivat psoriaasiartriittiin liittyvän yläraajaturvotuksen paranemaan etanerseptillä.

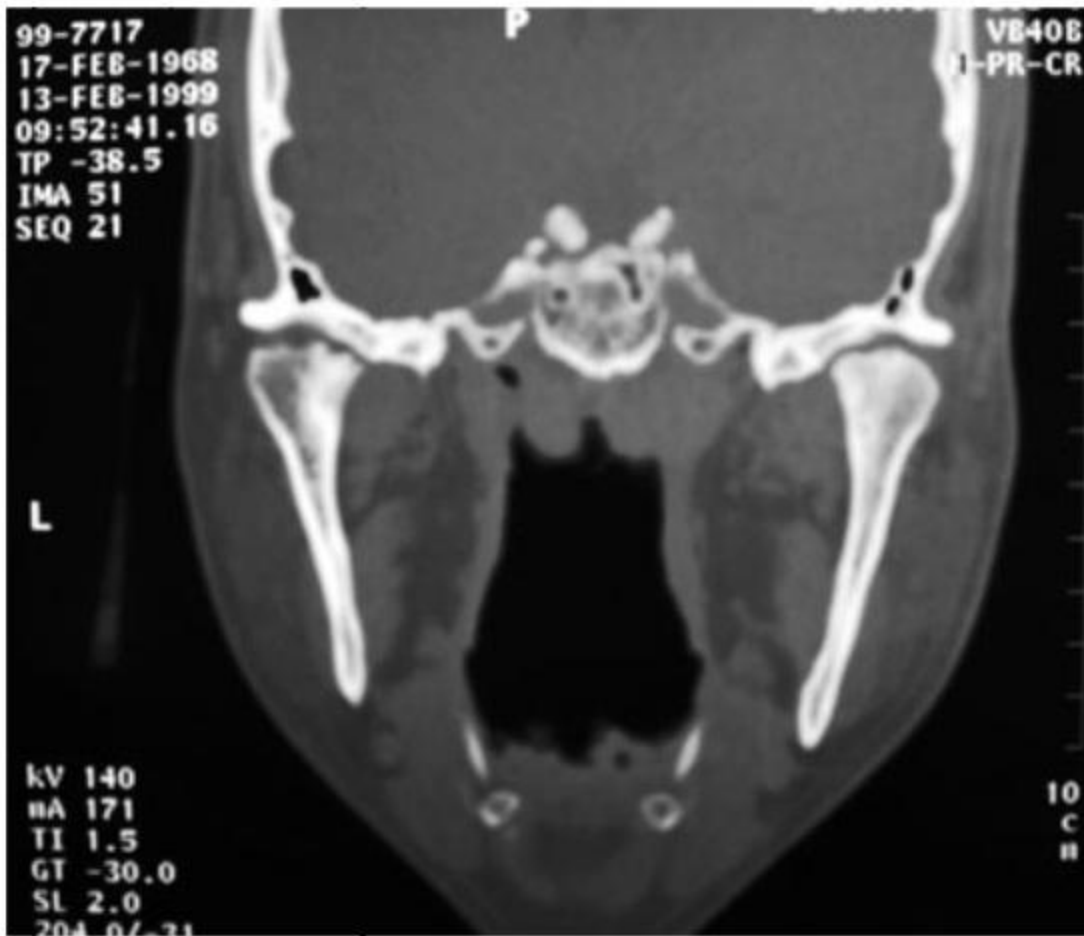


Fig 4. CT showing arthropathic degeneration with bilateral condylar alteration, erosion areas are evident.

Lamazza ja kollegat (2009) hyvän hoitotuloksen psoriartriittipotilaalla, jolla on huomattava toimintahäiriö leukanivelessä. Myös psoriaasin ihomuutokset paranivat.

Yläpuolisessa kuvassa näkyy muutoksia leukanivelen tietokonekuvassa.

Metotreksaatin lisäys etanerseptihoitoon psoriaasiksessa

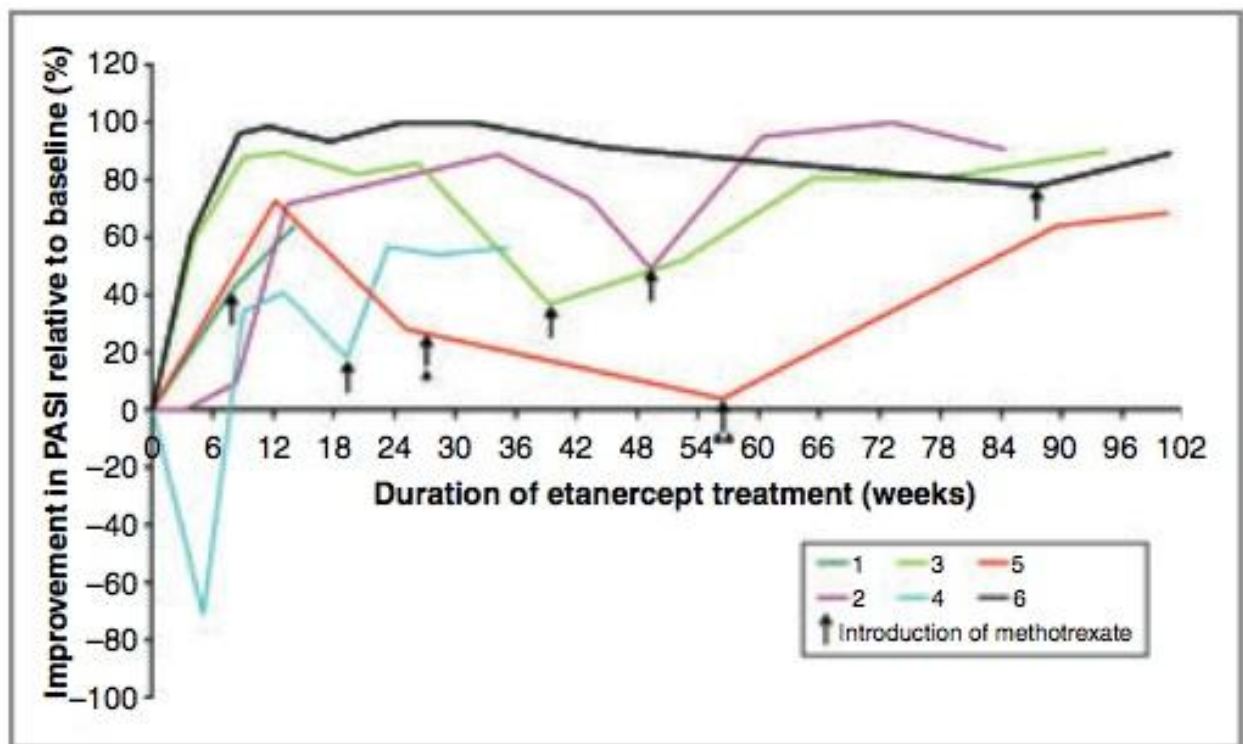


Fig 1. Etanercept in combination with methotrexate. Influence of introduction of methotrexate on efficacy results. ▲, Introduction of 15 mg methotrexate; ▲▲, introduction of 25 mg methotrexate.

Driessen ja kollegat (2008) lisäsivät avoimessa tutkimuksessa etanerseptilääkitykseen metotreksaatin 14 psoriaasipotilaalla. Tulokset: Kuten yllä olevasta kuvasta ilmenee, **saatiin PASI-indeksissä** (=Psoriasis Area and Severity Index) **merkittävä paraneminen**.

Tutkijoiden johtopäätös:

"Results show that combining etanercept with methotrexate is reasonable when efficacy of etanercept monotherapy is insufficient, or when rapid deterioration of psoriasis after abrupt discontinuation of methotrexate is expected. "

Etanerseptin vaihtaminen infliksimabiin psoriaasiksen hoidossa

Infliksimabi

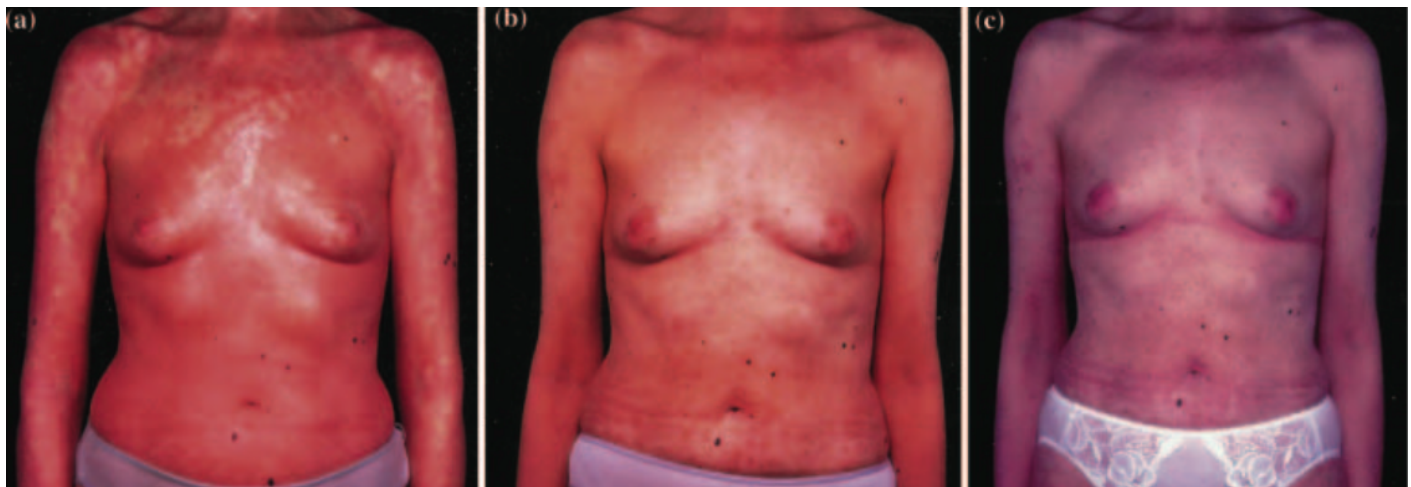
Haitz ja Kalb (2007) aloittivat infliksimabin 19 potilaalle, joista suurimmalla osalla ei etanerseptillä oltu saatu riittävää hoitovastetta.

Tulos: 89 prosentilla potilaista saatiin merkittävä hoitotulos.

Tutkijoiden johtopäätökset:

"**Infliximab was effective in patients with psoriasis** previously treated with etanercept, but the majority of patients required infusions every 6 weeks to maintain their continued response. In addition, the use of infliximab was associated with a possible increased incidence of adverse events."

Adalimumabi



Chew ja kollegat (2004) antoivat adalimumabia kahdelle psoriaasia ja psoriaasiartriittia sairastavalle potilaalle, joille muut hoidot eivät olleet tehonneet.

Tulos: Sekä ihottuma että niveloireet paranivat merkitsevästi.

Yläpuolella vasemmalla kuvassa a potilaan iho ennen hoitoa.

Keskimmäisessä kuvassa b iho kolmen kuukauden adalimumabihoidon jälkeen ja kuvassa c oikealla viiden

kuukauden hoidon jälkeen.

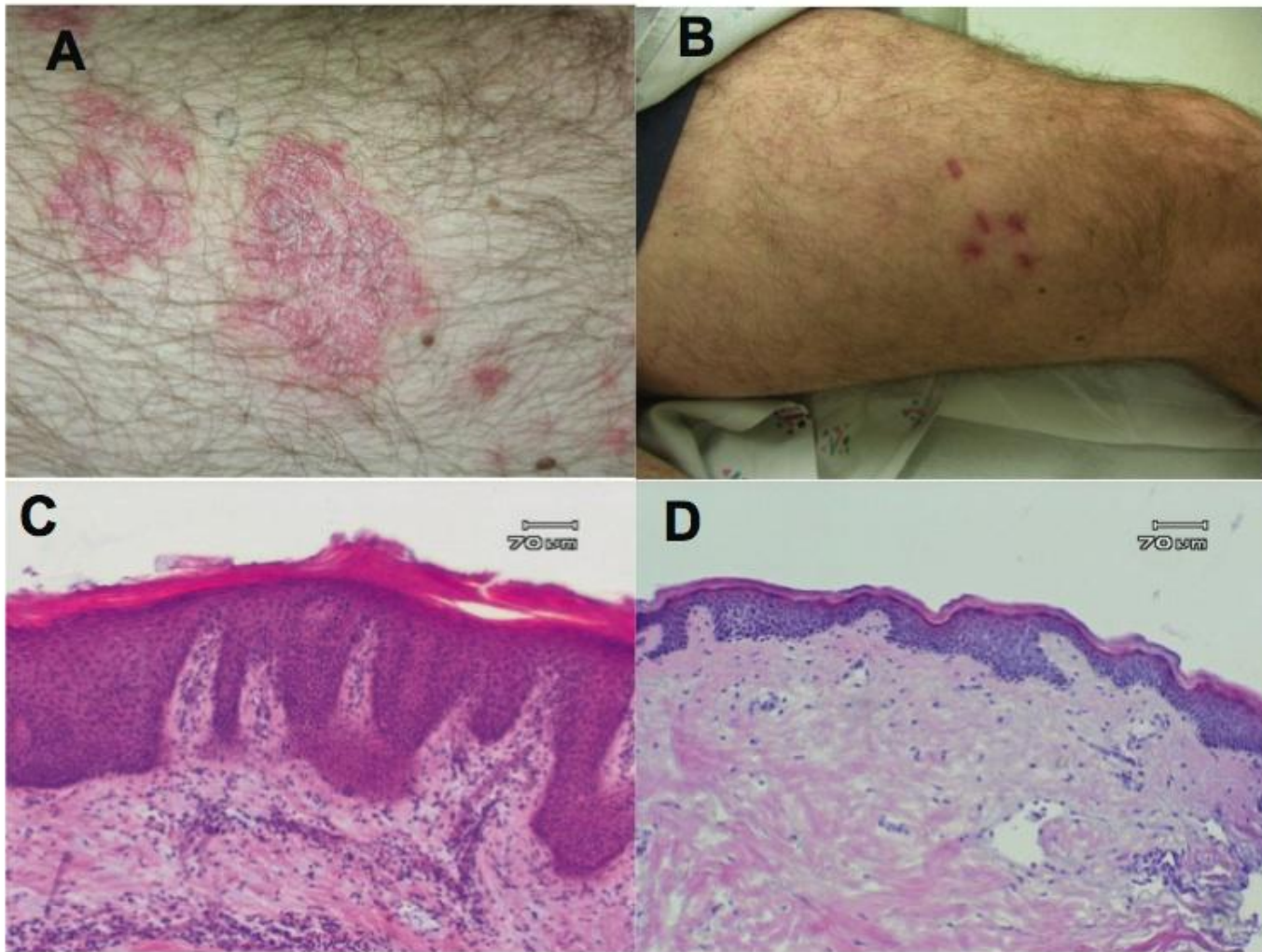


Figure 2 Clinical and histological response of subject in phase II study of adalimumab after 12 weeks. Clinical photos target lesion at day 0 (**A**) and day 84 (**B**) and representative histological specimens at day 0 (**C**) and day 84 (**D**).

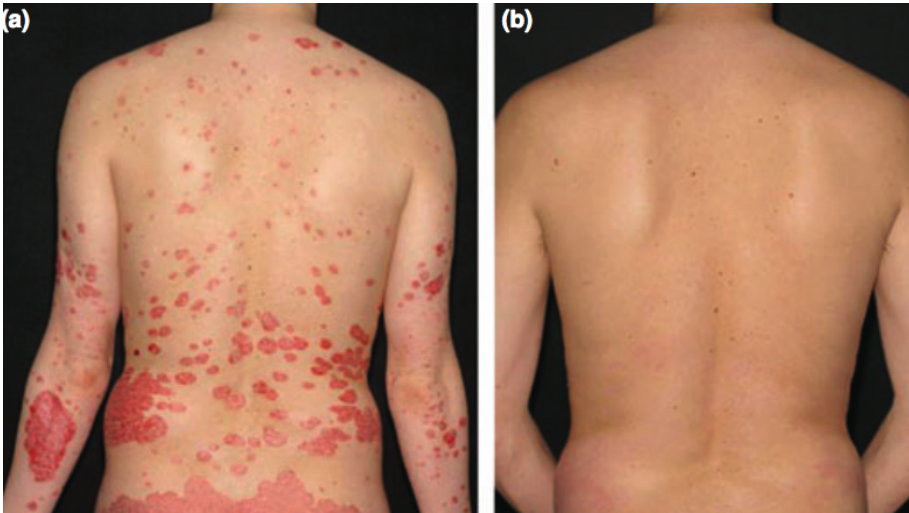
Kuva A: Psoriaasi-ihottumaa

Kuva B: Psoriaasipotilaan iho kolmen kuukauden adalimumabihoiton jälkeen

Kuva C: Psoriaasipotilaan iho ennen adalimumabihoitoa

Kuva D: Iho kolmen kuukauden adalimumabihoiton jälkeen
(Alawawi 2008)

Jordan ja kollegat (2009) antoivat 34-vuotiaalle psoriaasia sairastavalle miehelle adalimumabia 40 mg kerran viikossa yhteensä kaksi annosta. Tällöin hänellä todettiin veren valkosolujen määrässä laskua ja neutrofiilit laskivat tasolle 0.89 (viitealue 1.5-7.0). Adalimumabin otto keskeytettiin. Kolme kuukautta adalimumabin aloituksen jälkeen parani psoriaasi täydellisesti. Katso alapuolella oleva kuva.



Kuitenkin kuukauden paranemisvaiheen jälkeen psoriaasi-ihottuma ja niveloireet alkoi uudelleen paheta ja adalimumabi aloitettiin uudelleen. Iho ja nivelet tulivat parempaan kuntoon. Sen jälkeen veren leukosyyttien määrä pysyi normaalina.



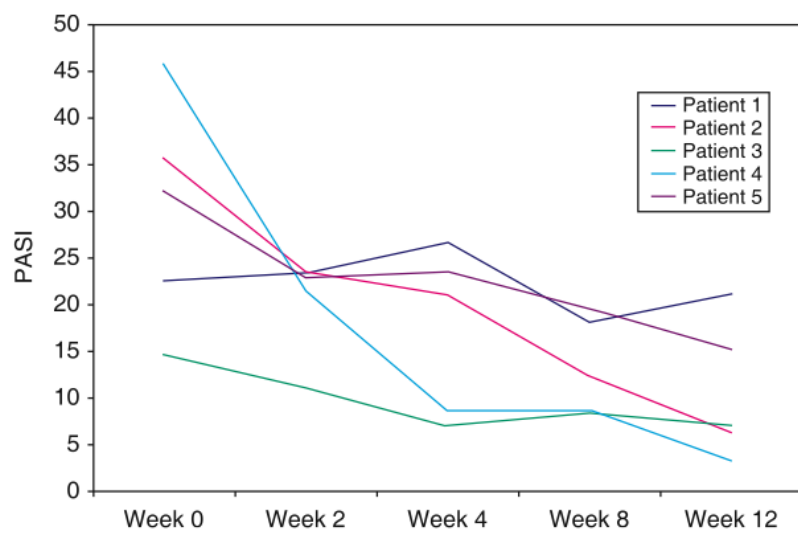
Irla ja Yawalker (2009) antoivat 36-vuotiaalle psoriaasia sairastavalle miehelle adalimumabia viiden kuukauden ajan. Yläpuolella kuvassa b potilaan kynnet ennen hoitoa ja kuvassa j adalimumabihoidon jälkeen.

52-vuotiaalle psoriaasiartriittia sairastavalle miehelle tuli vasempaan yläraajaan laaja-alaista epäselvää turvotusta (lymfedeema) (Tong 2009). Kun hänelle aloitettiin adalimumabi, parani turvotus.

Lymfedeemassa johtuu turvotus imunesteen virtauksen estymisestä.

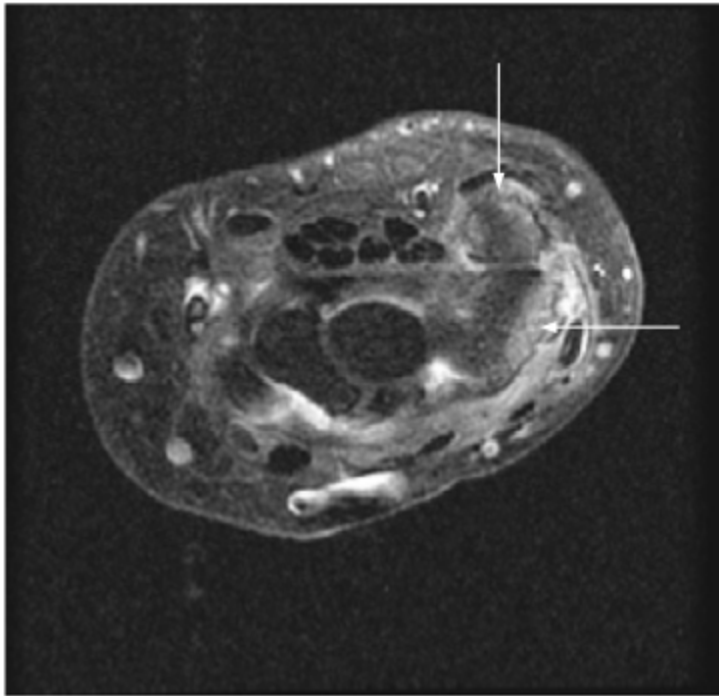
Martyn-Simmons ja kollegat (2009) aloittivat adalimumabin (40 mg/viikko) viidelle psoriaasipotilaalle, joille etanersepti ei ollut tehonnut.

Tulokset: Katso alapuolella oleva kuva. Neljä potilasta viidestä saavutti PASI 50 paranemisen kolmessa kuukaudessa.



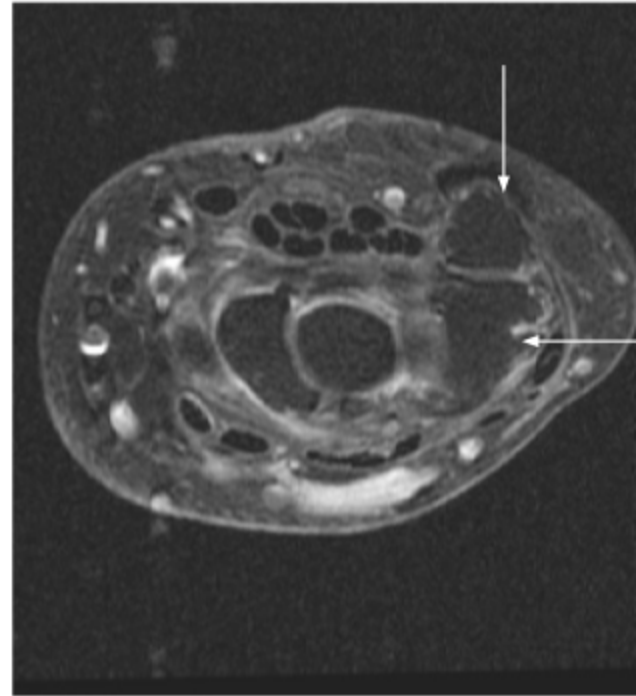
PASI for patients treated with adalimumab. (Martyn-Simmons 2009)

Baseline



Axial image of wrist with BMO and para-articular soft-tissue inflammation

Following 24 weeks of adalimumab therapy



Marked improvement in BMO and para-articular soft-tissue inflammation

Anandarajah ja kollegat (2010) seurasivat avoimessa tutkimuksessa puolen vuoden ajan adalimumabihoiton vaikutusta 15 psoriaasiartriittipotilaan nivelten magneettikuviin.

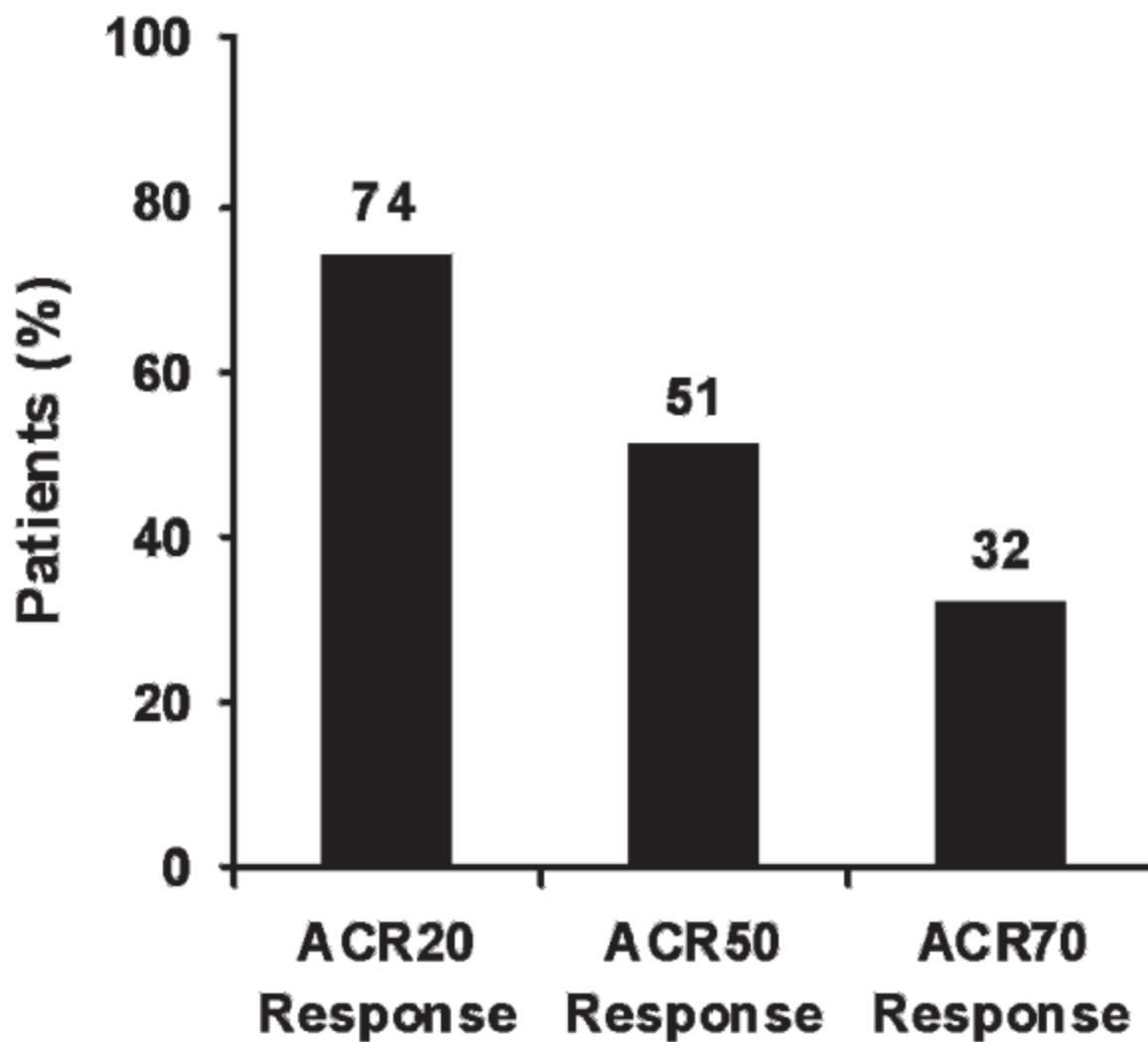
Tulokset: Pehmytkudoksissa tulehdusreaktio lieveni. Katso yläpuolinen kuva.

BMO = Bone marrow oedema (luukudoksen turvotus valkoinen vaakasuora nuoli).

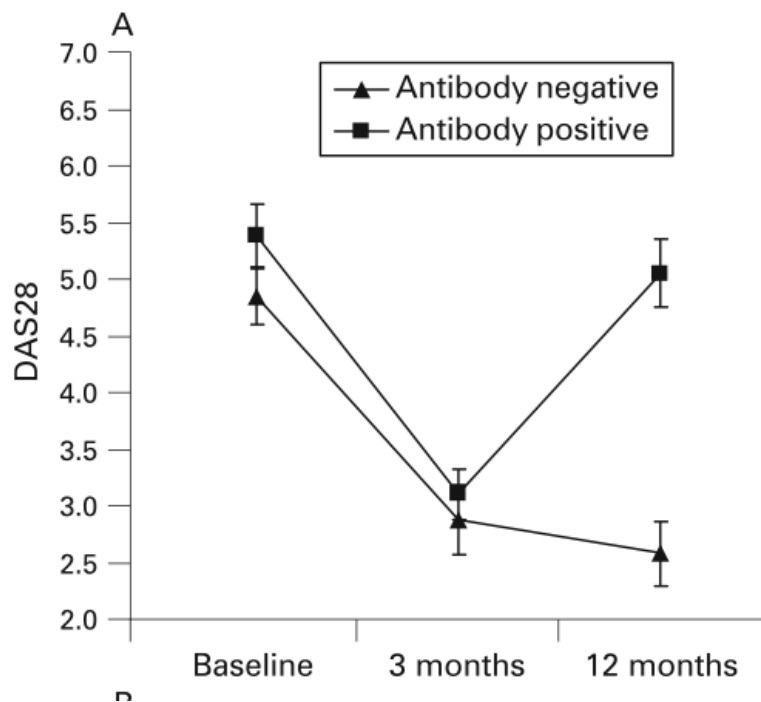
Pystysuora nuoli näyttää pehmytkudosturvotuksen vähenemisen. Niveltulehduksen lähellä olevan luun turvotus lieveni.

Atteno ja kollegat (2010) vertasivat etanerseptia, infliksimabia ja adalimumabia psoriaasiartriitin hoidossa.

Tulokset: He saivat kaikilla kolmella TNF-salpaajalla yhtä hyvät hoitotulokset.



VAn den Bosch ja kollegat (2010) antoivat avoimessa tutkimuksessa 442 psoriaasiartriittia sairastavalle adalimumabia 40 mg kahden viikon välein. Kuten yläpuolella olevasta kuvasta ilmenee saatiin puolella potilaista niveltulehdusten paraneminen puoleen lähtötasosta.



Yläpuolella olevasta kuvasta käy ilmi, kuinka psoriaasiartriittiin liittyvä nivelten tulehdus aluksi paranee kolmen kuukauden aikana adalimumabilla. Niillä potilailla, joille kehittyy vasta-aineita adalimumabia kohtaan (mustat neliöt), voimistuu taudin aktiviteetti (DAS28 suurenee) (van Kuijk 2010)
 DAS28= Disease Activity Score in 28 joints.

Kontrolloidut tutkimukset
 TNF-salpaajilla psoriaasin ja
 psoriaasiartriitin hoidossa

Infliksimabi

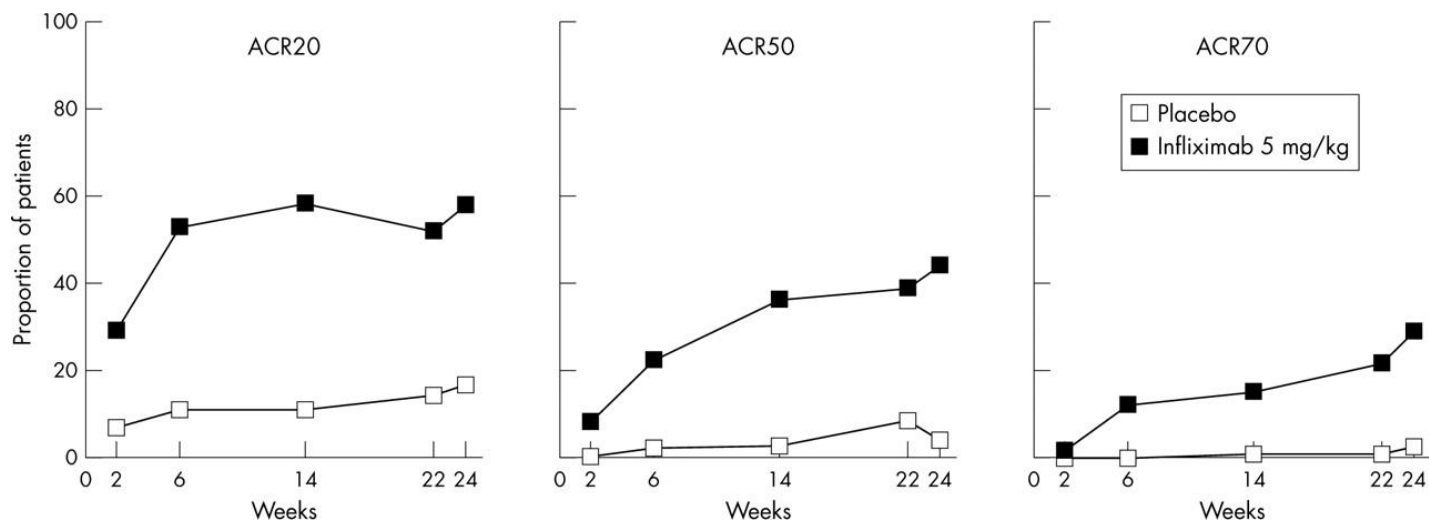
Chaudhari ja kollegat (2001) antoivat 33 psoriaasipotilaalle ihottuman hoidoksi joko lumelääkettä, infliksimabia 5 mg/kg tai infliksimabia 10 mg/kg tutkimuksen alussa, kahden viikon kuluttua ja kuuden viikon kuluttua. Kymmenen viikkoa eli 2.5 kuukautta tutkimuksen alusta arvioitiin hoidon vaste.

Infliksimabilla saatiin 82-91 %:lla potilaista hyvä tai erinomainen **ihottuman paraneminen**. Lumelääkettä saaneilla vastaava tulos tuli 18 %:lla potilaista.

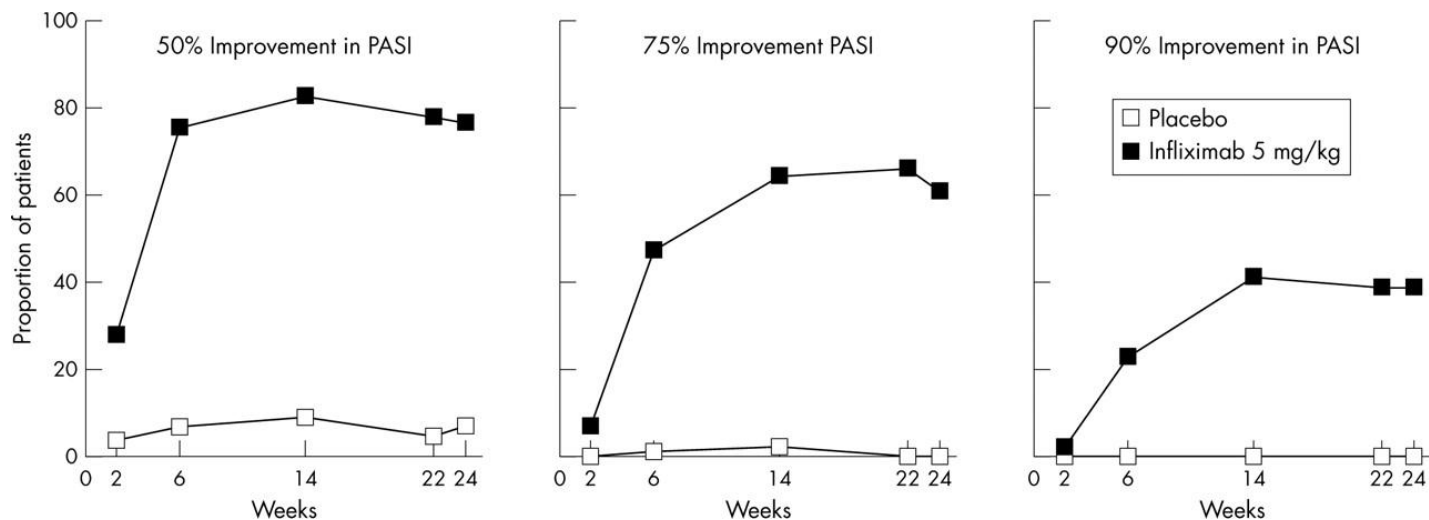
Vakavia sivuvaikutuksia ei kehittynyt kenelläkään. Infliksimabia saaneilla oli enemmän päänsärkyä. Infuusioreaktioita ei tullut kenellekään. Kahdelle infliksimabia saaneelle potilaalle tulivat tumavasta-aineet lievästi positiiviseksi (1:160 ja 1:320).

Tutkijoiden johtopäätös: " In this controlled trial, patients receiving the anti-TNF-agent **infiximab** as monotherapy experienced a **high degree of clinical benefit** and rapid time to response in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis compared with patients who received placebo. These findings suggest that TNF- α -alfa has a pivotal role in the pathogenesis of psoriasis.

Antoni ja kollegat (2005) antoivat psoriartriittipotilaille joko lumelääkettä tai infliksimabia (5 mg/kg) viikoilla 0, 2, 6, 14 ja 22. Koe kesti kuusi kuukautta ([Antoni 2005](#))



41 % potilaista saavutti ACR50 vasteen puolessa vuodessa. Lumelääkkeellä saatiin vastaava tulos vain 4 %:lla potilaista. Keskimäinen kuva yläpuolella ([Antoni 2005](#)). .



PASI indeksissä saavutettiin 75 %:n paraneminen 60 %:lla potilaista. Lumehoidolla saatiin sama tulos vain 1 %:lla potilaista ([Antoni 2005](#)).

Tutkijoiden johtopäätös: " Influximab 5 mg/kg through 24 weeks **significantly improved** active PsA (=psoriatic arthritis), including dactylitis and enthesopathy, and associated psoriasis."

Reich ja kollegat (2006) antoivat kaksoissokkotutkimuksessa infliksimabia ja lumehoitoa psoriaasipotilaille (N = 378) kuuden kuukauden ajan.

Tulokset: Infliksimabia saaneista sai PASI75 % hoitovasteen 80 %. Lumelääkettä saaneista vastaava hoitovaste oli kolmella prosentilla.

Puolella potilaista (57 %) saavutettiin infliksimabilla PASI90 % hoitovaste.

Tutkijoiden johtopäätös:

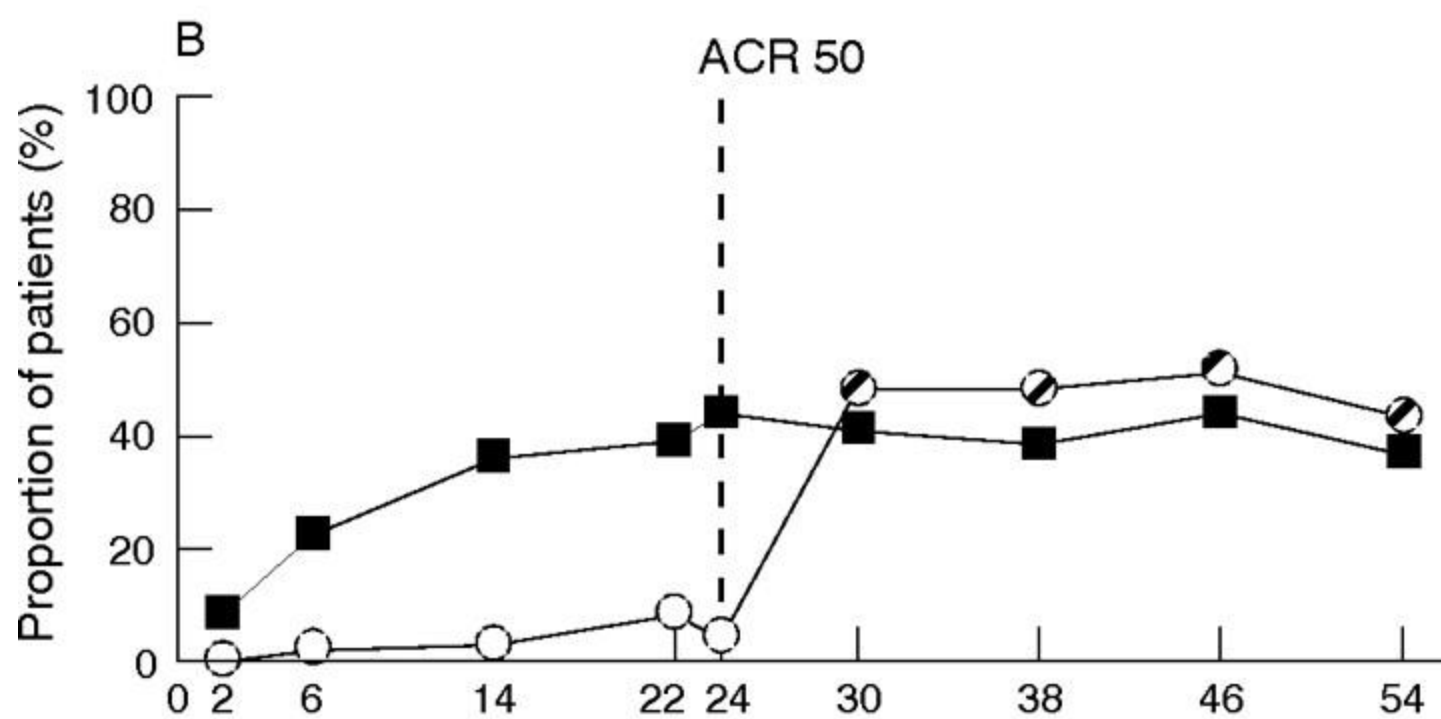
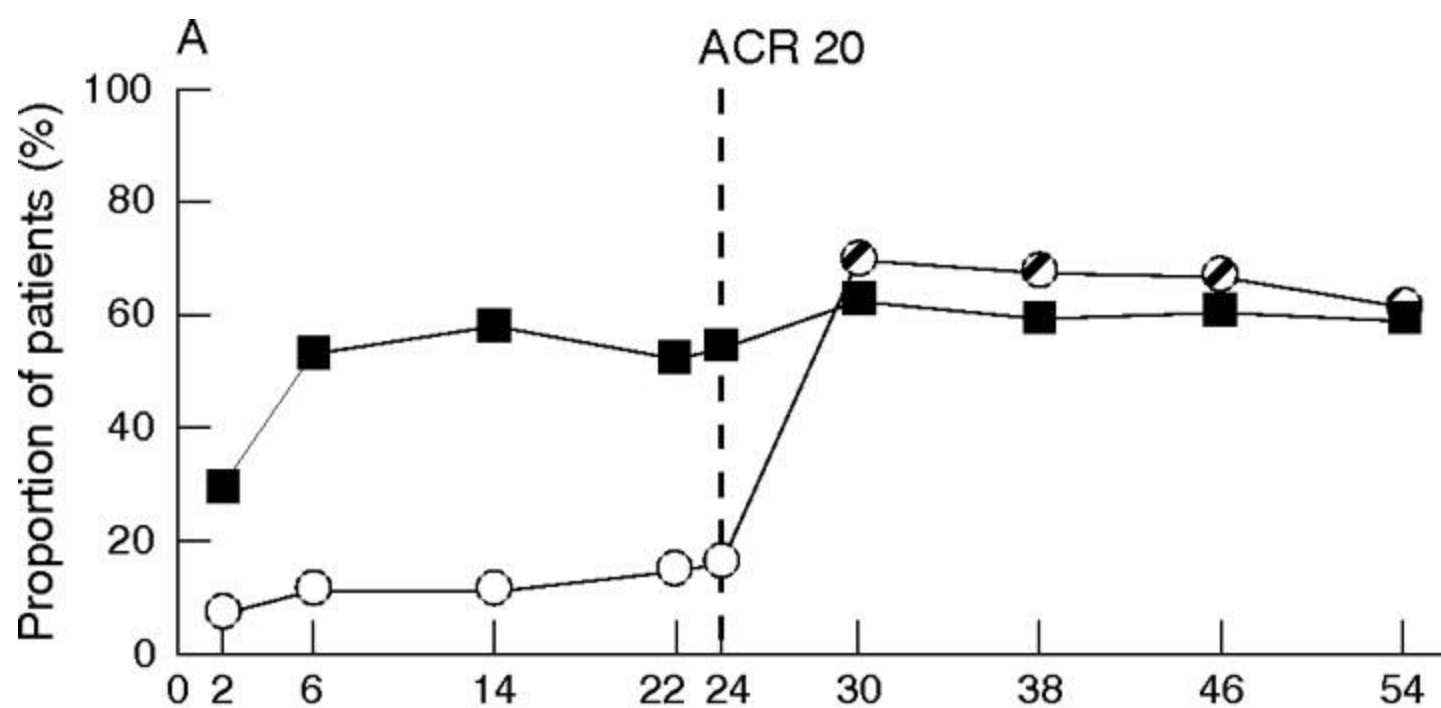
" **Influximab is effective in both an induction and maintenance**

regimen for the treatment of moderate- to-severe psoriasis, with a high percentage of patients achieving sustained PASI 75 and PASI 90 improvement through 1 year."

[Kavanaugh](#) ja kollegat (2006) antoivat aluksi psoriaasiartriittipotilaille puolen vuoden ajan joko infliksimabia tai lumelääkettä. Katso alapuolella oleva kuva. Puolen vuoden kuluttua (24 viikkoa) myös lumelääkettä saaneille alettiin antaa infliksimabia.

Tulokset: Vuoden hoidon jälkeen saavutettiin ACR20 paraneminen 59-61 %:lla potilaista. Samanaikaisesti saatiin PASI 75 ihon paraneminen 50-60 %:lla potilaista.

Tutkijoiden johtopäätös: "**Infliximab maintains a high degree of clinical efficacy** and continues to be well tolerated in patients with PsA through 1 year of treatment."



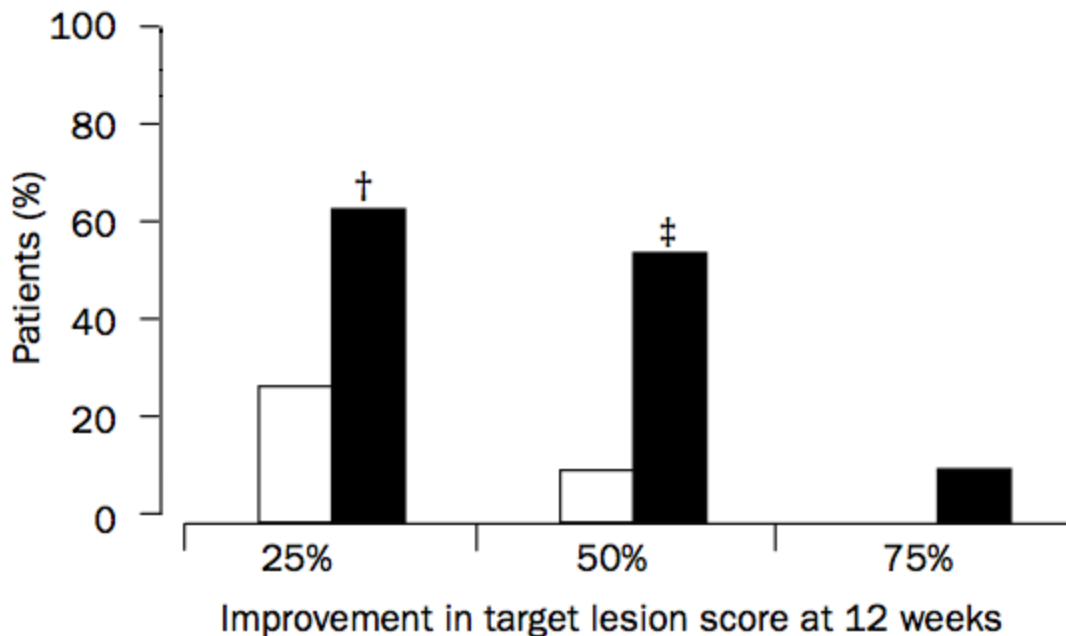
Joint response over time through week 54, as measured by various degrees of ACR response in patients treated with infliximab and/or placebo. ([Kavanaugh](#) 2006).

Etanersepti

Mease ja kollegat (2000) antoivat 60 psoriaasia ja psoriaasiartriittia sairastaville potilaille lumekontrolloidussa kaksoissokkokeeessä etanerseptia 25 mg ihonalaisesti kaksi kertaa viikossa kolmen kuukauden ajan. ACR:n 50 %:n nivelten paraneminen(**ACR50**) tapahtui jopa **puolella etanerseptia saavista** potilaista. Lumehoitoa saavista potilaista tuli vastaava paraneminen vain **kolmelle prosentille**.

Vastaavasti ihottuman osalta neljäsosalla etanerseptia saavista potilaista parani ihottuma vähintään 75 % kun lumehoitoa saavassa ryhmässä ei yhdelläkään tapahtunut vastaavaa paranemista.

Tutkijoiden johtopäätös: " Etanercept offers patients with psoriatic arthritis and psoriasis a new therapeutic option for control of their disease. "



Percentage of patients with at least 25%, 50%, and 75% improvements in PASI and target lesion scores (Mease 2000).

[Leonardi](#) ja kollegat (2003) antoivat 672 psoriaasia sairastavalle potilaalle kolmen kuukauden ajan

- lumelääkettä
- etanerseptiä 25 mg kerran viikossa (pieni annos)
- etanerseptiä 25 mg kaksi kertaa viikossa (normaali annos)
- etanerseptia 50 mg kaksi kertaa viikossa (iso annos)

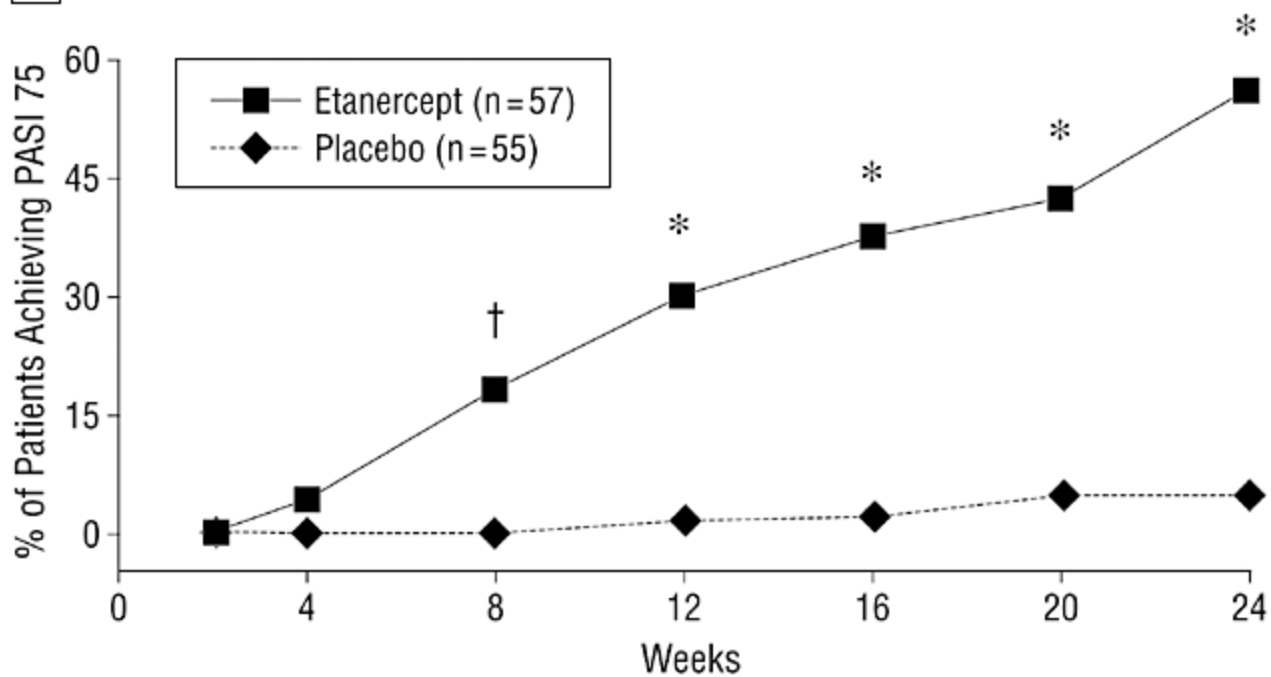
Kolmen kuukauden kuluttua saavutti 75 %:n paranemisen iholle

- 4 % lumelääkettä saaneista
- 14 % pientä annosta saaneista
- **35 % normaalia annosta** (25 mg kaksi kertaa viikossa) saaneista
- 49 % suurta annosta saaneista.

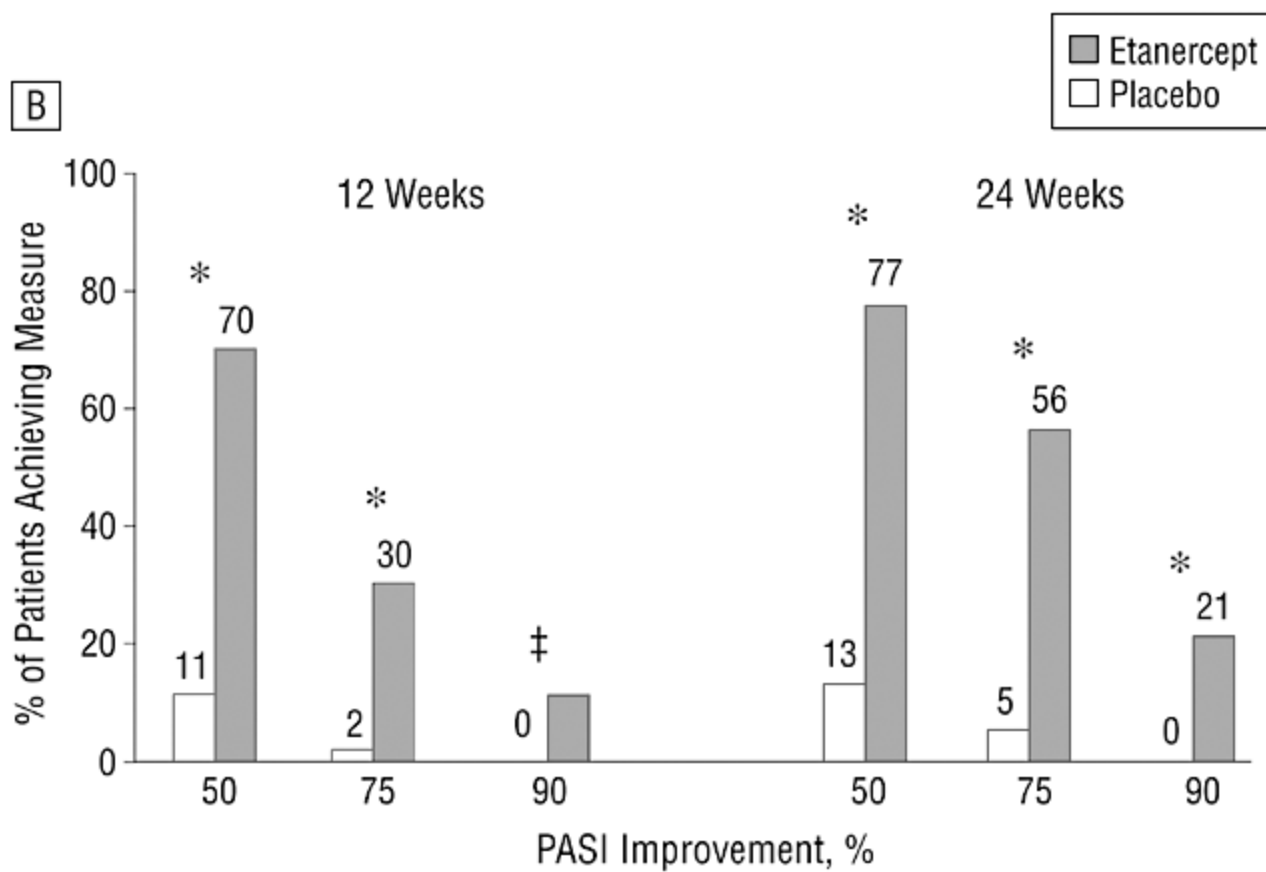
Kun lääkitystä jatkettiin avoimena tutkimuksena puolen vuoden ajan parani etanerseptin teho edelleen.

Tutkijoiden johtopäätös: "The treatment of psoriasis with **etanercept** led to a significant reduction in the severity of disease over a period of 24 weeks."

A



B



Percentage of patients achieving efficacy measures. A, Percentage of patients with at least 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) over time. B, Percentage of patients with at least 50%, 75%, and 90% improvement in PASI at weeks 12 and 24. Asterisk indicates $P < .001$; dagger, $P = .001$; and double dagger, $P = .03$.

[Gottlieb](#) ja kollegat (2003) antoivat satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa etanerseptia 25 mg ihonalaisesti kaksi kertaa viikossa puolen vuoden ajan psoriaasia sairastaville potilaille.

Alapuolella olevassa kuvassa on psoriaasi-ihottuma ennen hoitoa (kuva A) ja puolen vuoden hoidon jälkeen (kuva C). **Nähdään erinomainen hoitovaste.**

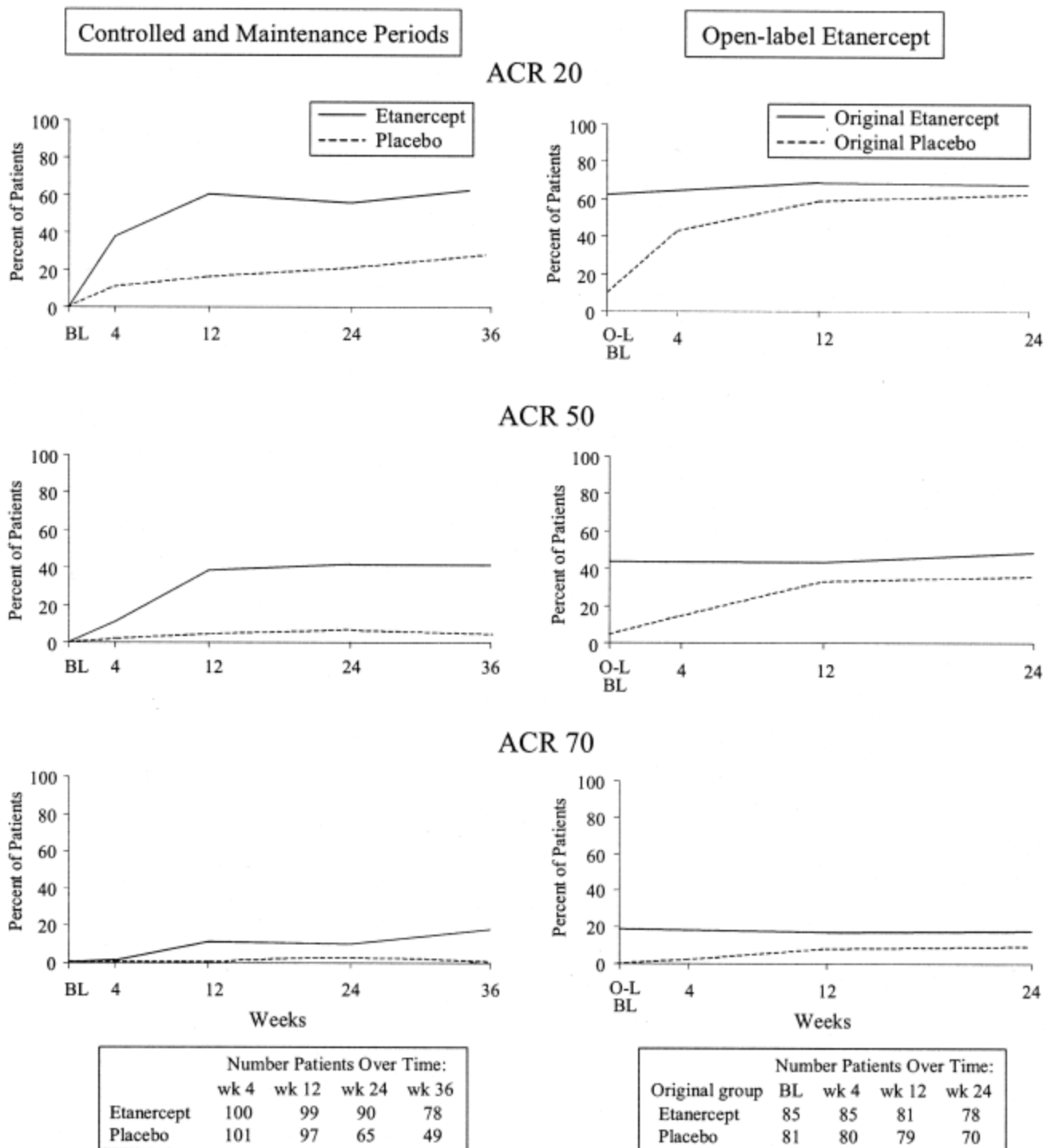
Tulokset: Noin puolet potilaista (56 %) saavutti PASI 75 paranemisen ja kaksi kolmasosaa potilaista (77 %) saavutti PASI 50 paranemisen puolessa vuodessa. Hoidolle ei saatu vastetta neljäsosalla (23 %) potilaista.

[Mease](#) ja kollegat (2004) antoivat satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kuuden kuukauden kaksoissokkokokeessa 205 psoriaasiartriittipotilaille joko etanerseptia 25 mg kaksi kertaa viikossa tai lumehoitoa. Katso alapuolella oleva kuva.

Potilaat saivat aluksi kuuden kuukauden (24 viikkoa) ajan joko etanerseptia tai lumelääkettä.

Vasemman puoleisessa kuvassa ilmenee, kuinka **etanerseptillä saatiin selvästi parempi ACR20, ASR50 ja ACR70 hoitovaste lumelääkkeeseen verrattuna.**

Oikean puoleisessa kuvassa (Open-label Etanercept) näkyy kuinka plaseboa saaneelle ryhmälle (Original Placebo) alettiin antaa etanerseptia ja heidän ACR-vasteensa alkoivat parantua.



Tutkijoiden johtopäätös: "Etanercept reduced joint symptoms, improved psoriatic lesions, inhibited radiographic progression, and

was well tolerated in patients with PsA."

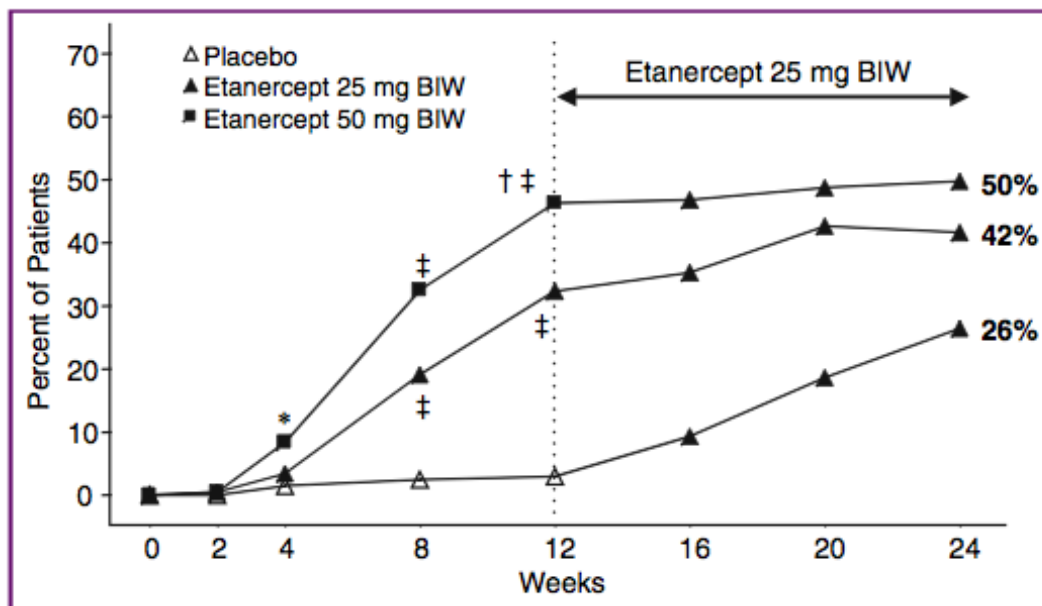
Papp ja kollegat (2005) antoivat satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa psoriaasipotilaille aluksi kolmen kuukauden ajan

- etanerseptia 50 mg kaksi kertaa viikossa
- etanerseptia 25 mg kaksi kertaa viikossa
- lumelääkettä kaksi kertaa viikossa.

Kolmen kuukauden kuluttua kaikki ryhmät saivat etanerseptia 25 mg kaksi kertaa viikossa. Tutkimuksen kokonaiskesto oli kuuasi kuukautta.

Tulokset:

Alapuolella olevassa kuva käy ilmi kuinka etanerseptia aluksi 50 mg kaksi kertaa viikossa saaneessa ryhmässä puolet potilaista saavutti PASI 75 prosentin paranemisen. Kun kolmen kuukauden kuluttua etanerseptin annosta pienennettiin tasolle 25 mg kaksi kertaa viikossa, ei ihottuma pahentunut.



Percentage of patients achieving a PASI 75 response

(improvement from baseline of at least 75% in the Psoriasis Area and Severity Index) over time: sensitivity analysis. This includes all randomized patients, regardless of whether they received study drug, and assumes that patients with missing data at a given visit did not meet the response criteria. BIW, twice weekly.



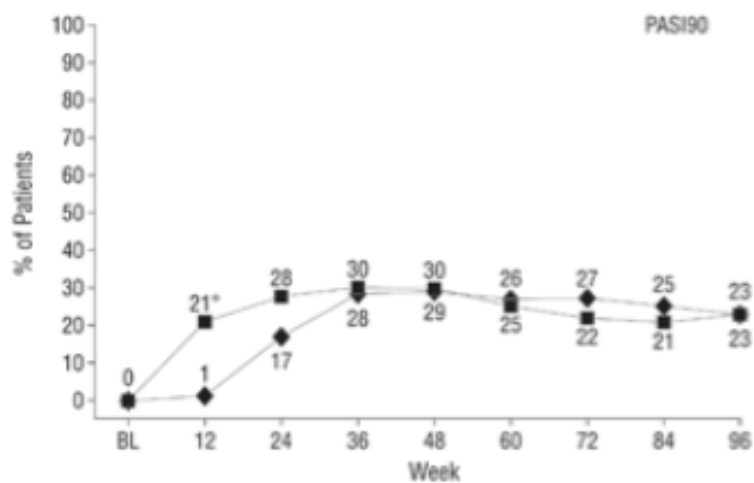
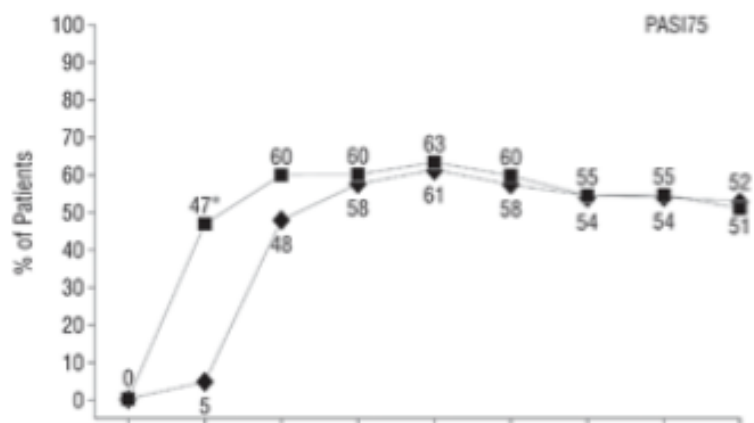
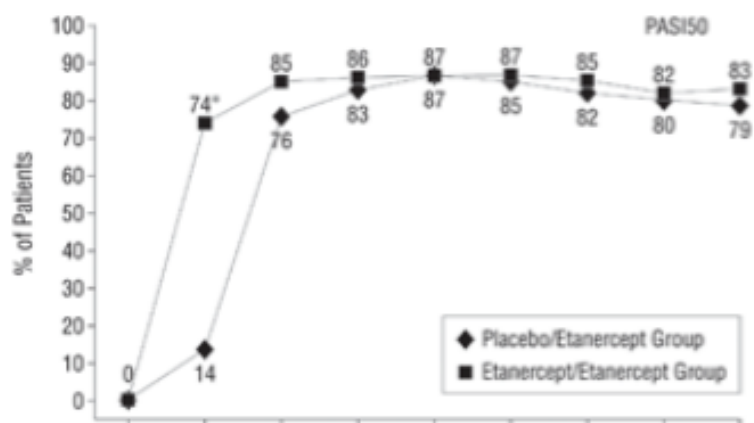
Psoriasis improvement was maintained after dose reduction: photographs of a patient in the etanercept 50 mg twice weekly (BIW) group at baseline and week 12, and at week 24 (after 12 weeks of etanercept 25 mg BIW).

Tutkijoiden johtopäätös:

"Etanercept provided clinically meaningful benefit to patients with chronic plaque psoriasis, with no apparent decrease in efficacy after dose reduction. " (Papp 2005).

[Tyring](#) ja kollegat (2007) antoivat aluksi kolmen kuukauden ajan psoriaasipotilaille satunnaistetussa, lumekontrolloidussa

kaksoissokkokeessa etanerseptia 50 mg kaksi kertaa viikossa.
Katso alapuolella oleva kuva. PASI50, PASI75 ja
PASI90-indekseillä mitattuna etanersepti tehosi selvästi
lumelääkettä paremmin psoriaasiin.
Kun kolmen kuukauden kuluttua myös lumelääkettä saaneille
alettiin antaa etanerseptiä, alkoi heidän hoitotuloksensa parantua.



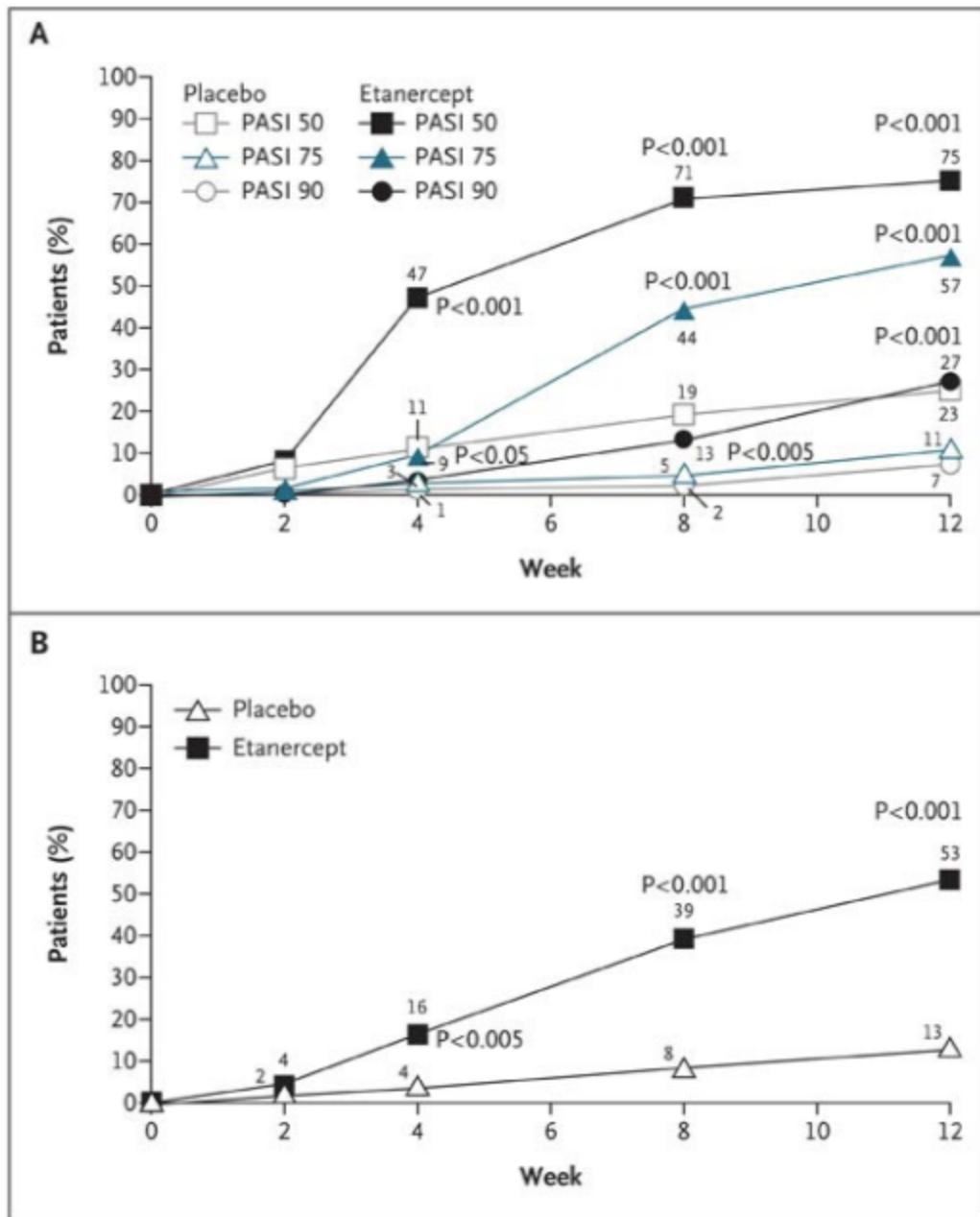
Tutkijoiden johtopäätös: "Extended exposure to 50 mg of etanercept twice

weekly resulted in exposure-adjusted rates of adverse events and infections similar to those in patients receiving placebo." ([Tyring](#) 2007).

[Paller](#) ja kollegat (2008) antoivat lumekontrolloidussa tutkimuksessa 4-17 vuotiaille psoriaasia sairastaville etanerseptia (0.8 mg/kg) kolmen kuukauden ajan.

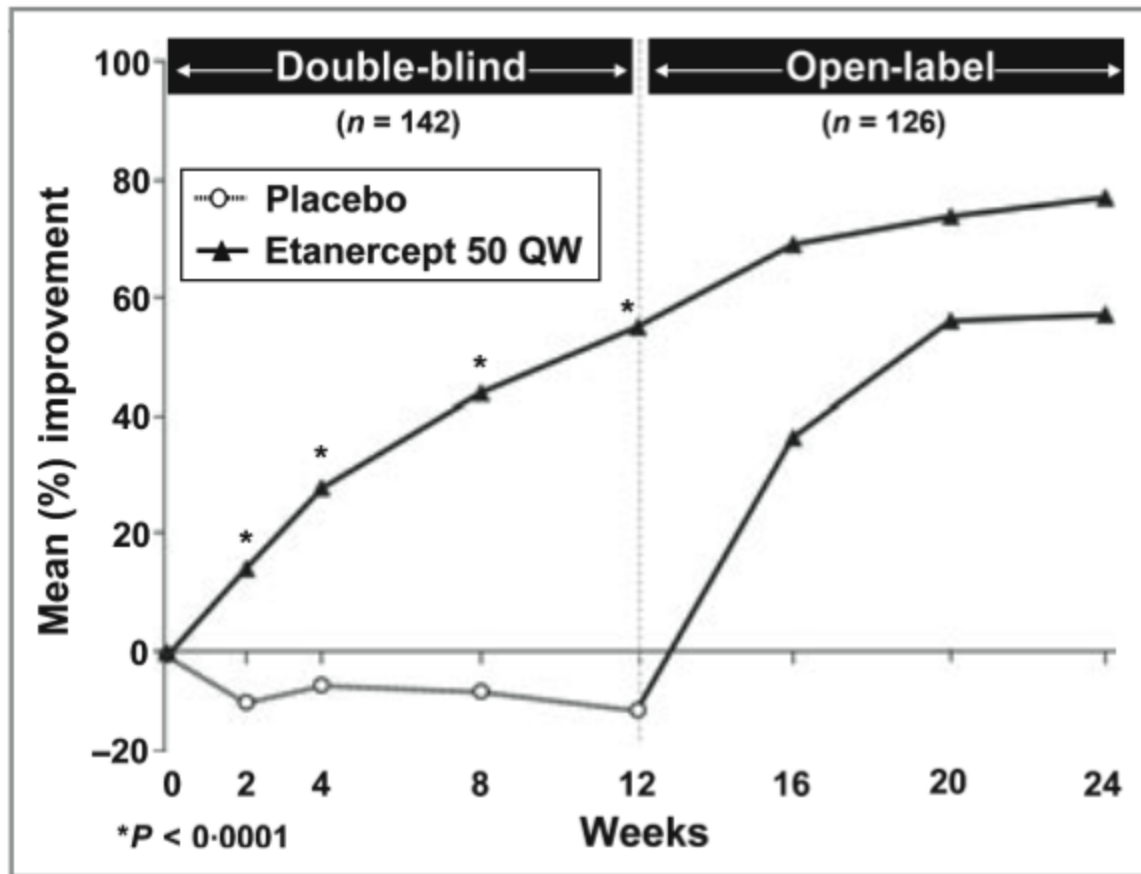
Tulokset: 57 % psoriaasipotilaista saavutti PASI 75 paranemisen etanerseptillä kun lumelääkkeellä saatiin vastaava tulos 11 %:lla. Katso alapuolella oleva kuva.

Tutkijoiden johtopäätös: "Etanercept significantly reduced disease severity in children and adolescents with moderate-to-severe plaque psoriasis."



Panel A shows the proportions of patients with improvements over baseline in the psoriasis area-and-severity index (PASI) of 50%, 75%, and 90% (PASI 50, PASI 75, and PASI 90, respectively). Panel B shows the proportions of patients with static physician's global assessment scores of clear or almost clear. Physician's global assessment scores

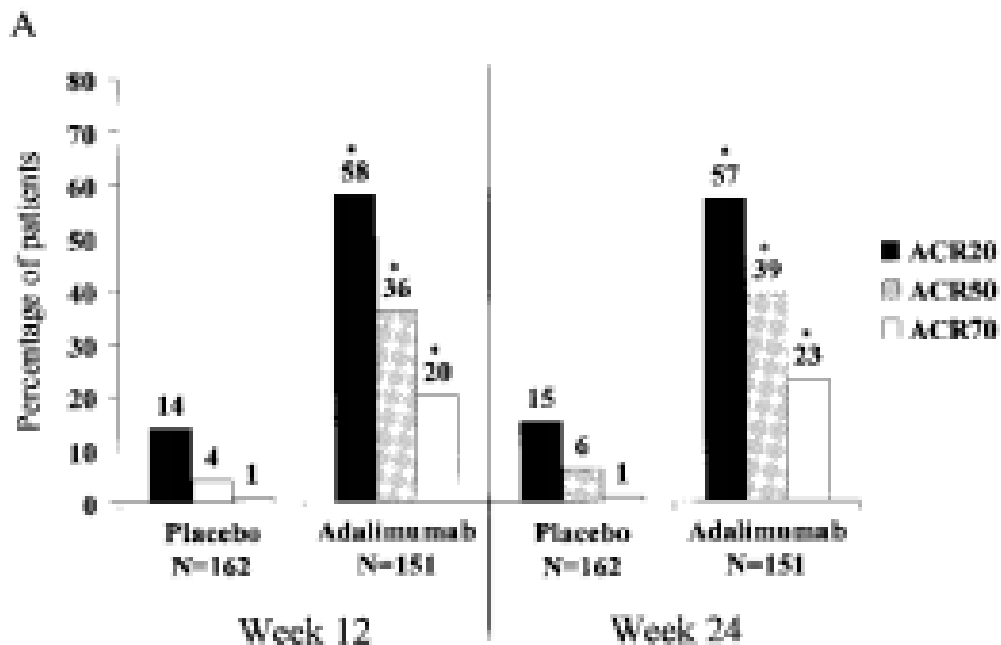
range from 0 (clear) to 5 (severe). Missing data were imputed as nonresponses. All efficacy measurements taken after patients entered the escape group were also imputed as nonresponses. PASI 75 at week 12 was the primary efficacy end point of the study. ([Paller](#) 2008)



van de Kerkhof ja kollegat (2008) saivat lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa hyvän hoitovasteen etanerseptin annostelulla 50 mg kerran viikossa psoriaasin hoidossa. Katso yläpuolella oleva kuva.

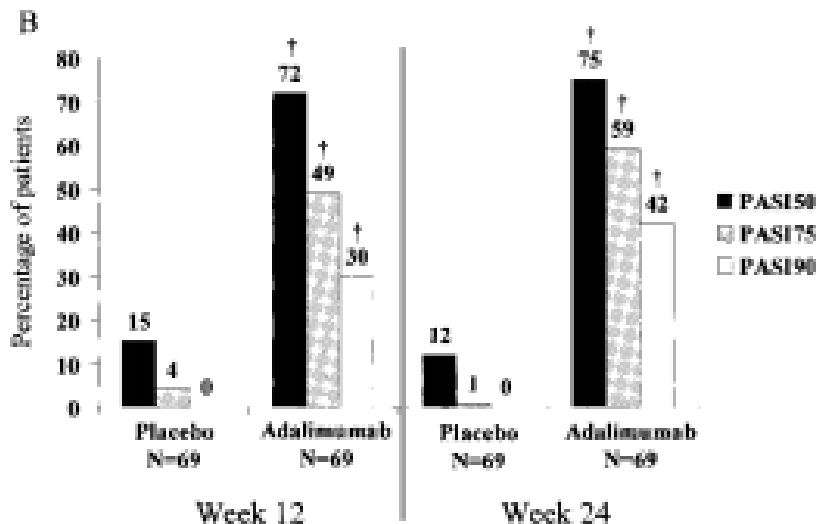
Adalimumabi

[Measen](#) ja kollegoiden lumekontrolloidussa kaksoissokkokeeessä (2005) verrattiin lumelääkitystä adalimumabiin (40 mg/2 vk ihonalaisesti) kuuden kuukauden ajan psoriaasiartriitin hoidossa.



Kuten yläpuolella kuvasta A ilmenee, saavutti **adalimumabihoitoa saaneista potilaista 39 % ACR50-paranemisen** niveltulehdusten osalta kun lumelääkkeellä tuli vastaava tulos kuudella prosentilla potilaista.

Erittäin hyvä hoitotulos (ASCR70) saatiin 23 %:lla psoriartriittipotilaista. Lumelääkettä saaneista vain yksi prosentti saavutti saman tuloksen.



Vastaavasti psoriaasi-ihottumassa tapahtui 42-75 %:n paraneminen kun lumelääkityksellä ihottumaa parani 1-2 %. Kuvat B ja D.

Tutkijoiden johtopäätös: "**Adalimumab significantly improved joint and skin manifestations**, inhibited structural changes on radiographs, lessened disability due to joint damage, and improved quality of life in patients with moderately to severely active PsA." ([Mease](#) 2005).

Gordon ja kollegat (2006) antoivat adalimumabia satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa psoriaasiin kolmen kuukauden ajan

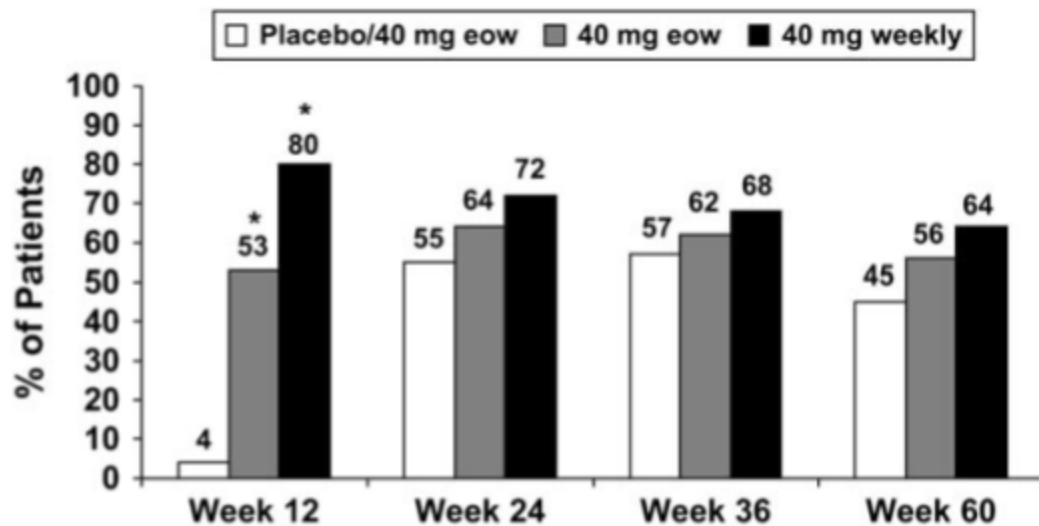
- 40 mg kahden viikon välein
- 40 mg kerran viikossa
- lumelääke

Kolmen kuukauden jälkeen tutkimusta jatkettiin avoimena ja lumelääkettä saaneille annettiin adalimumabia 40 mg kahden viikon välein.

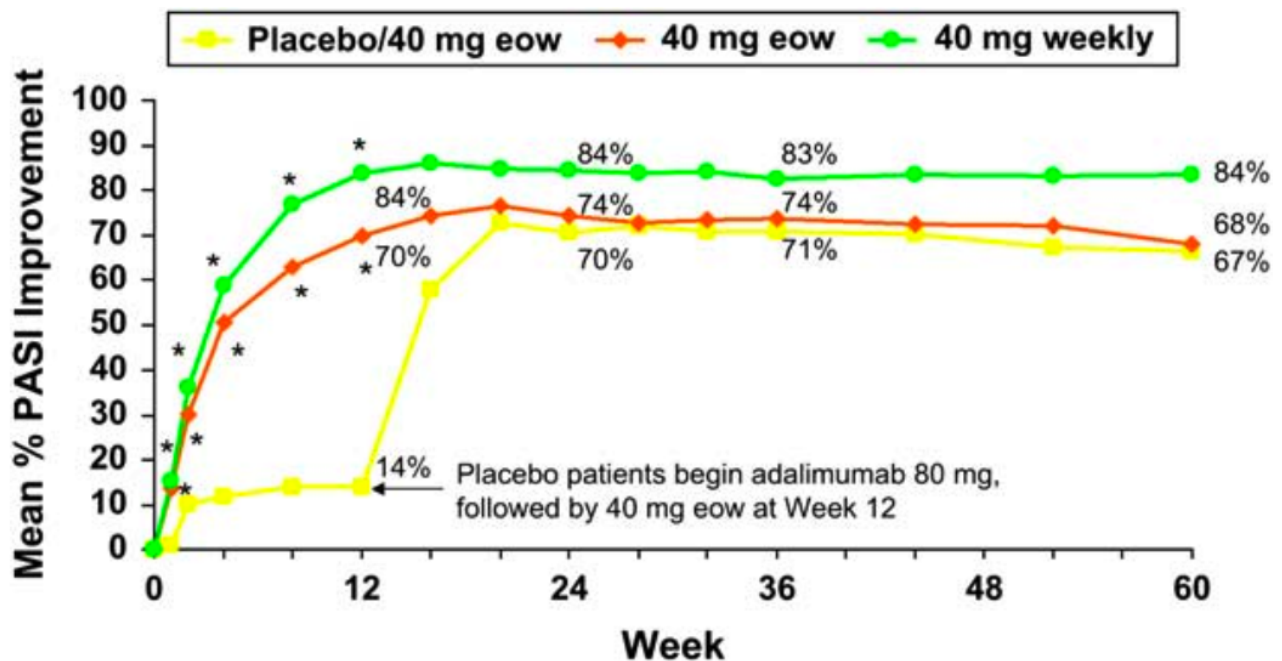
Tulokset: Katso alla oleva kuva.

75 prosentin paraneminen PASI:ssa (Psoriasis Area and Severity Index score) saavutettiin

- 53 prosentilla potilaista, jotka saivat adalimumabia 40 mg kahden viikon välein
- 80 prosentilla potilaista, jotka saivat adalimumabia 40 mg kerran viikossa
- 4 prosentin paraneminen lumelääkettä saaneilla



Percentages of patients achieving 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index response at weeks 12, 24, 36, and 60 using modified intention-to-treat population. Patients with missing scores were considered nonresponders. Patients taking placebo began receiving adalimumab (40 mg every other week [eow]) at week 12.



Mean percentage improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores through 60 weeks of treatment using modified intention-to-treat population, last observation carried forward for patients with missing scores. PASI scores were carried forward from visit at which patients were deemed eligible for dosage escalation. eow, Every other week. *P \ .001 vs placebo.

Tutkijoiden johtopäätös:

“Adalimumab significantly improved psoriasis and was well tolerated for 60 weeks.”

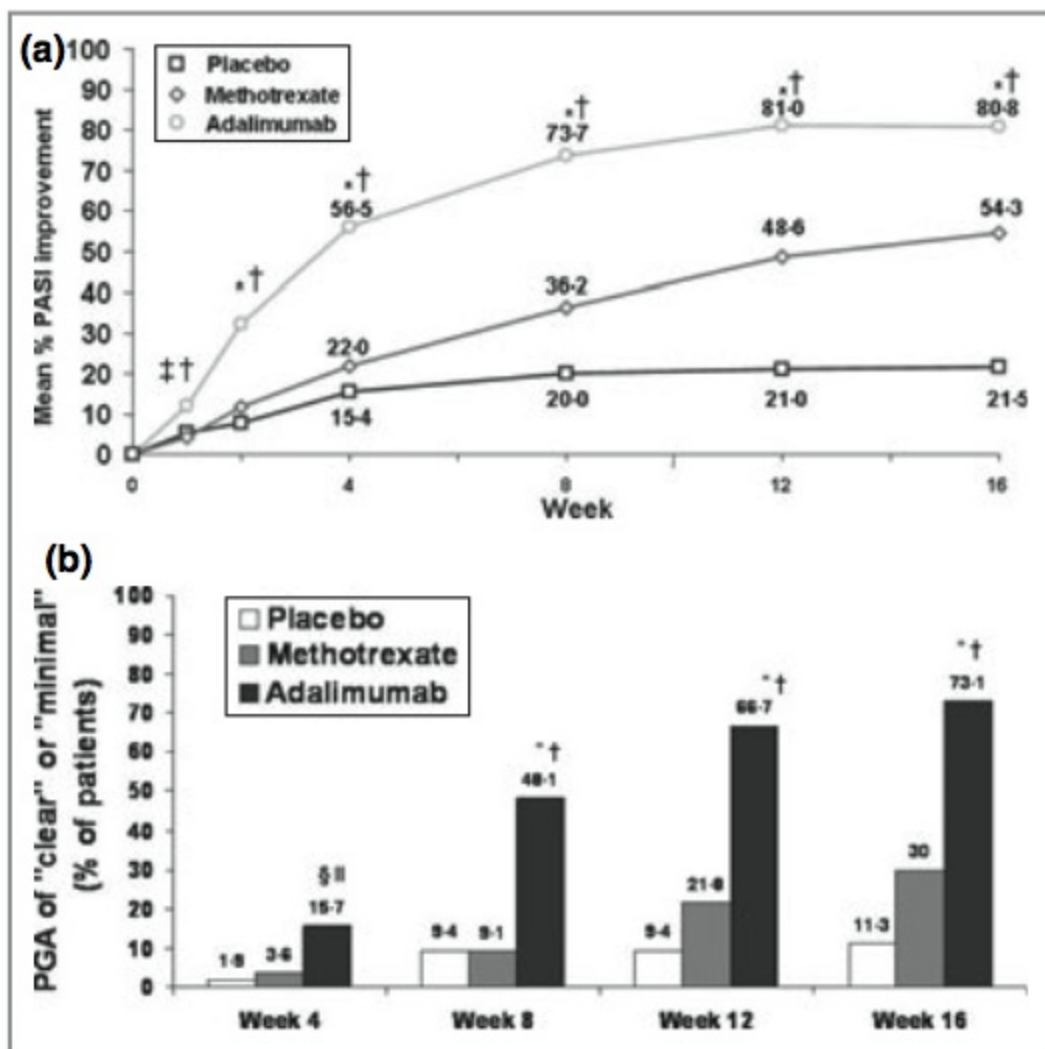


Fig 3. Clinical response to adalimumab treatment compared with methotrexate treatment with placebo controls over 16 weeks. Mean percentage improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (a). Patients who had physician's global assessment (PGA) of 'clear' or 'minimal' (b). * $P < 0.001$ vs. placebo; † $P < 0.001$ vs. methotrexate; ‡ $P = 0.01$ vs. placebo; § $P = 0.007$ vs. placebo; || $P = 0.003$ vs. methotrexate.

[Saurat](#) ja kollegat (2007) vertasivat lumekontrolloidussa kaksoissokkokeeessä adalimumabin tehoa metotreksaattiin ja lumelääkkeeseen. Katso yläpuolella oleva kuva.

Tulokset: Neljässä kuukaudessa saavutti 80 % adalimumabia saaneista PASI 75 paranemisen, kun metotreksaatilla saavutettiin sama tulos vain 36 prosentilla potilaista ja lumelääkettä saaneilla 19 %:lla.

PASI = Psoriasis Area and Severity Index

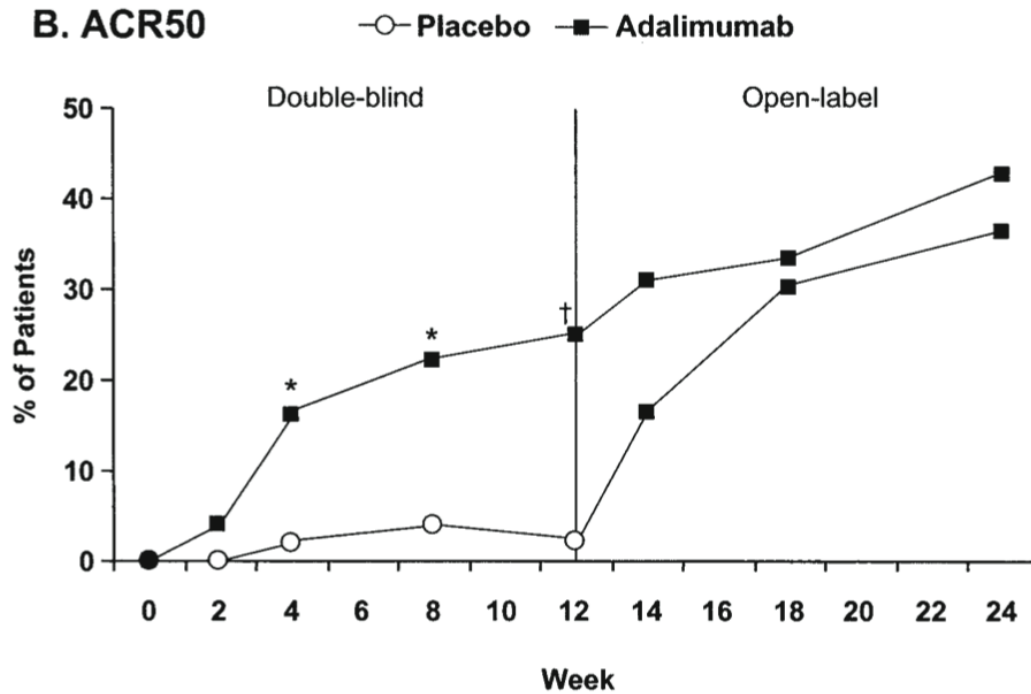
Tutkijoiden johtopäätös:

"After 16 weeks, **adalimumab** demonstrated significantly **superior efficacy** and more rapid improvements in psoriasis compared with either methotrexate or placebo."

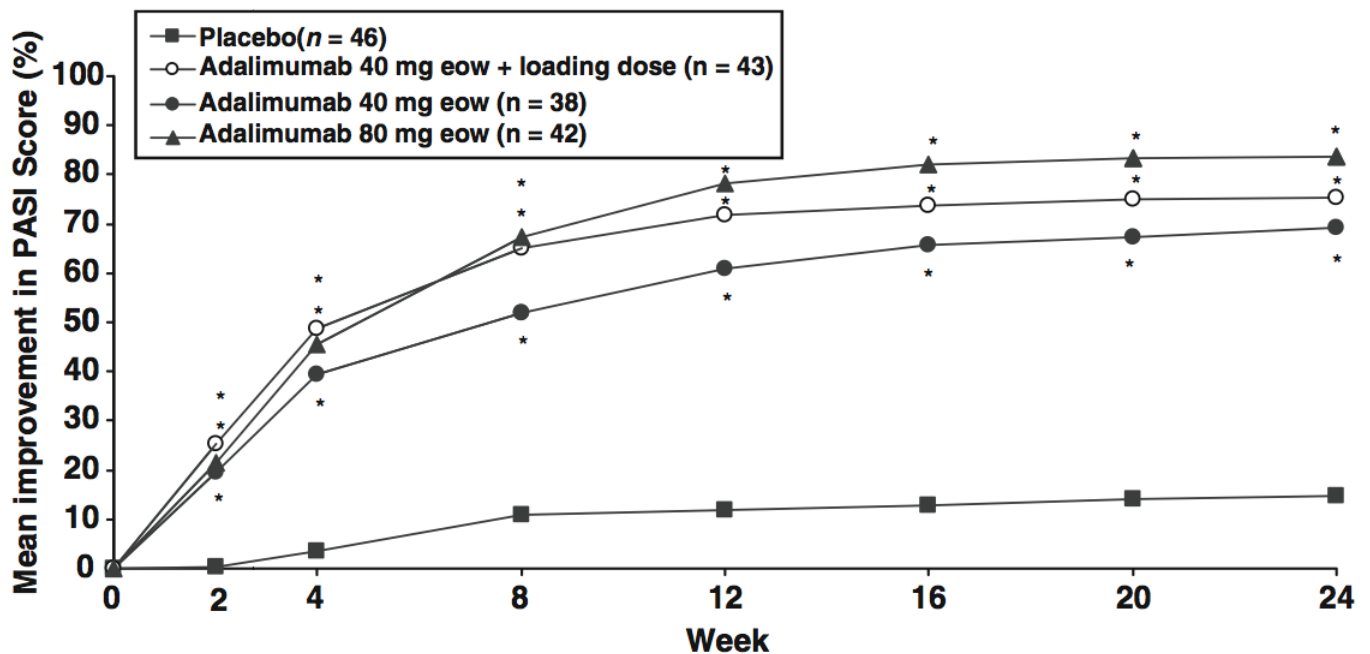
Genovese ja kollegat (2007) antoivat lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa psoriaasiartriittia sairastavaille joko lumelääkettä tai adalimumabia kolmen viikon ajan.

Tällöin saavutettiin ACR50 hoitovaste 25 prosentilla potilaista ja lumelääkkeellä vain kahdella prosentilla. Katso alapuolelle oleva kuva

B. ACR50



Tutkimusta jatkettiin sen jälkeen avoimena ja myös lumelääkettä saaneille annettiin adalimumabia toiset kolme kuukautta. Puolessa vuodessa saatiin adalimumabilla 43 prosentilla potilaista ACR50 paraneminen.



Japanilaisessa tutkimuksessa (Asahina 2010) verrattiin adalimumabia joko 40 mg tai 80 mg lumehoitoon psoriaasin hoidossa. Puolen vuoden seurannan aikana oli adalimumabin teho ylivoimainen lumelääkkeeseen verrattuna. Katso yläpuolella oleva kuva.

Elewski ja kollegat (2018) vertasivat adalimumabia lumehoitoon kynsipsoriaasin hoidossa puoli vuotta jatkuneessa lumekontrolloidussa satunnaistetussa tutkimuksessa.

Tulokset:

Puolella adalimumabia saaneista potilaista (47 %) saatiin hyvä hoitotulos. Lumehoitoa saaneista saatiin hoitovaste 3 %:lla.

Tutkijoiden johtopäätös:

“After 26 weeks of adalimumab treatment, significant improvements were seen in the primary and all ranked secondary end points and in signs and symptoms of moderate-to-severe nail psoriasis versus with placebo and no new safety risks were identified.”

Golimumabi

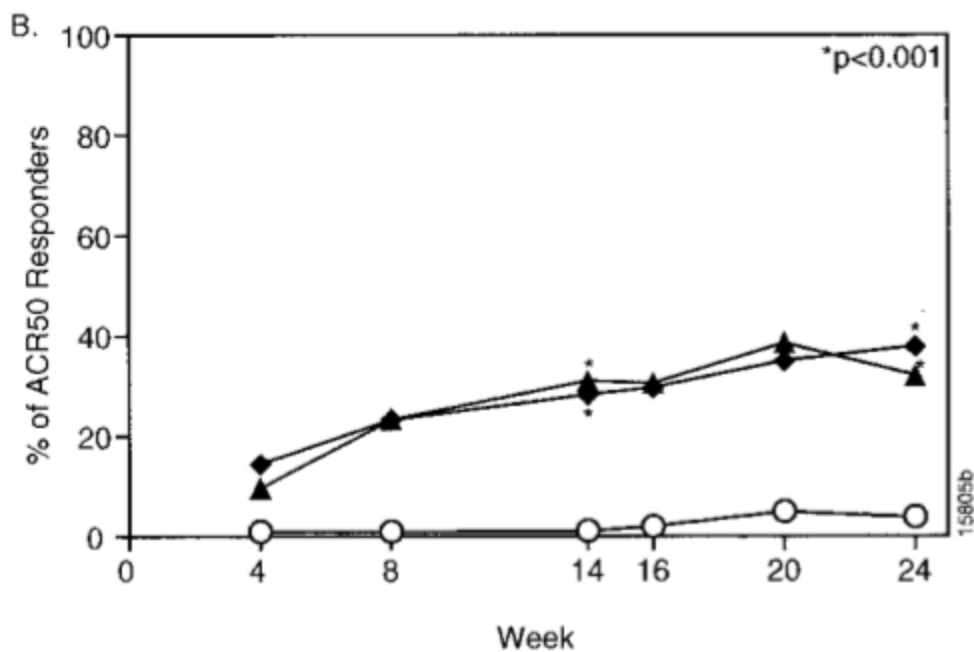
Kovanaugh ja kollegat (2009) antoivat psoriartriitista kärsiville potilaille golimumabia joko 50 mg tai 100 mg kerran kuukaudessa lumekontrolloidussa satunnaistetussa tutkimuksessa. Tutkimus kesti puoli vuotta. Potilaita oli yhteensä 405.

Tulokset:

Ihottuman osalta saavutettiin 75% paraneminen 40 prosentilla 50 mg:n golimumabia saaneista ja 58 % paraneminen 100 mg golimumabia saaneista.

Nivelten paranemisen osalta saavutettiin ACR50% paraneminen noin kolmasosalla potilaista.

ACR70% paraneminen saavutettiin noin viidesosalla potilaista.



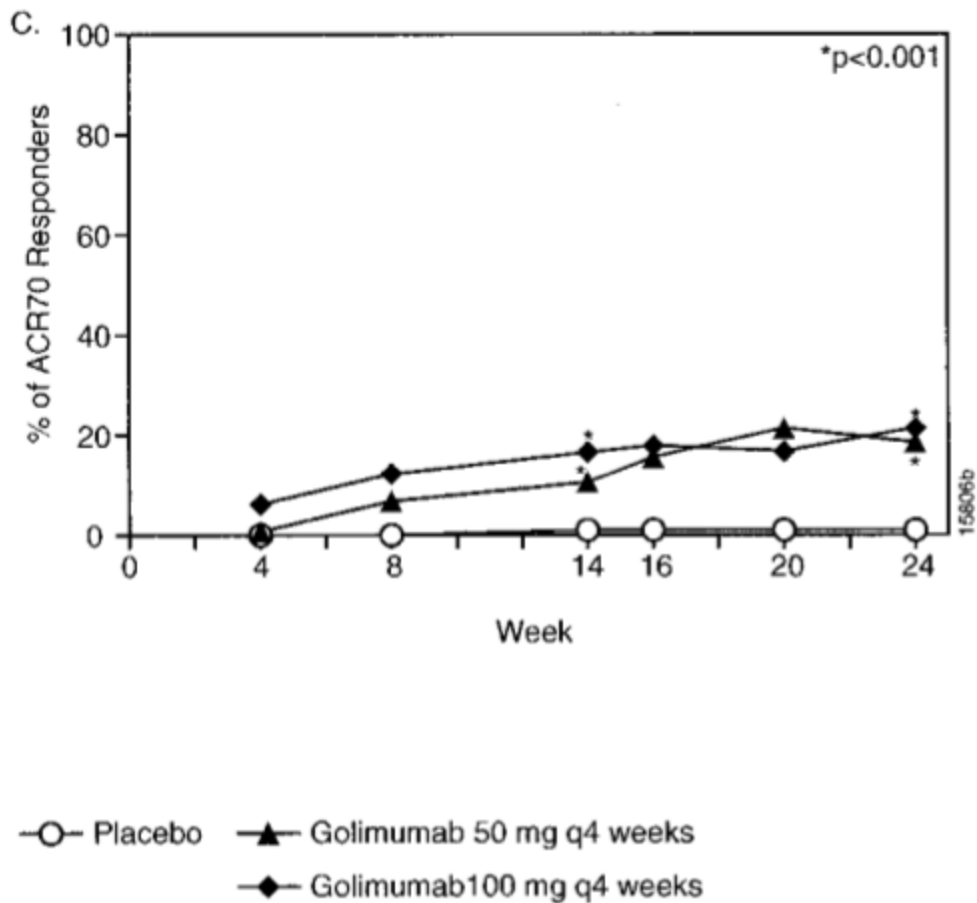


Figure 2. Proportions of patients achieving at least 20% improvement according to the American College of Rheumatology criteria (ACR20 response) (A), ACR50 response (B), and ACR70 response (C) through week 24.

Johtopäätökseni: Tutkimuksen mukaan golimumabi tehoa psoriaasin ihottumaan mutta nivelten osalta hoitoteho ei vaikuttaisi olevan riittävä.

TNF-salpaajien aiheuttama psoriaasin puhkeaminen

[Ritchlin ja Tausk](#) (2006) pohtivat, miksi joillekin TNF-salpaajahoitoa saaville kehittyy psoriaasin kaltainen ihottuma.

Heidän loppupäätelmänsä: "The studies outlined above document the presence of a paradoxical response to TNF blockade that seems counterintuitive. How can inhibition of TNF suppress psoriasis in one patient and trigger its appearance in another? The answer to this question remains a mystery, but it is probably related to the immense complexity and variability of the human immune response and poorly understood genetic factors."

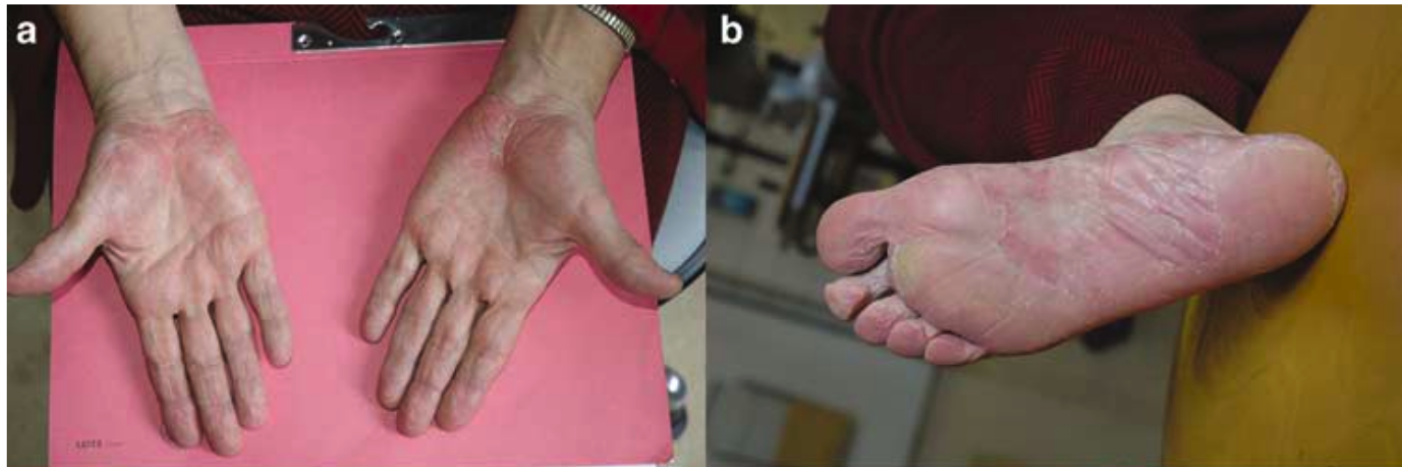
Englannissa laskettiin vuosina 2001-2007 ilmenneen 0.1 prosentilla TNF-salpaajan käyttäjistä psoriaasin puhkeaminen keskimäärin yhden vuoden aikana ja adalimumabin käytön yhteydessä ilmiötä esiintyi enemmän kuin etanerseptilla tai infliksimabilla (Harrison 2009)

Infliksimabi

Sladden ja kollegat (2007) antoivat 37-vuotiaalle Crohnin tautia sairastavalle naiselle infliksimabia (5 mg/kg) kolmen kuukauden ajan. Hänelle tuli jalkapohjiin tyypillinen palmoplantaarinen pustuloosi ihottuma (PPP). Myös

alaraajojen iholle tuli lievää psoriaasi-ihottumaa. Kun infliksimabi lopetettiin parani palmoplantaarinen pustuloosi vuoden sisällä.

Cohen ja kollegat (2007) aloittivat 53-vuotiaalle Crohnin tautia sairastavalle naiselle infliksimabin (5 mg/kg). Kuudennen annoksen jälkeen hänelle tuli psoriaasin kaltaista ihottumaa ja infliksimabi jouduttiin keskeyttämään. Iho parani betametasonilla. Puoli vuotta myöhemmin aloitettiin etanersepti, jolloin psoriaasin kaltainen ihottuma ilmeni uudelleen.



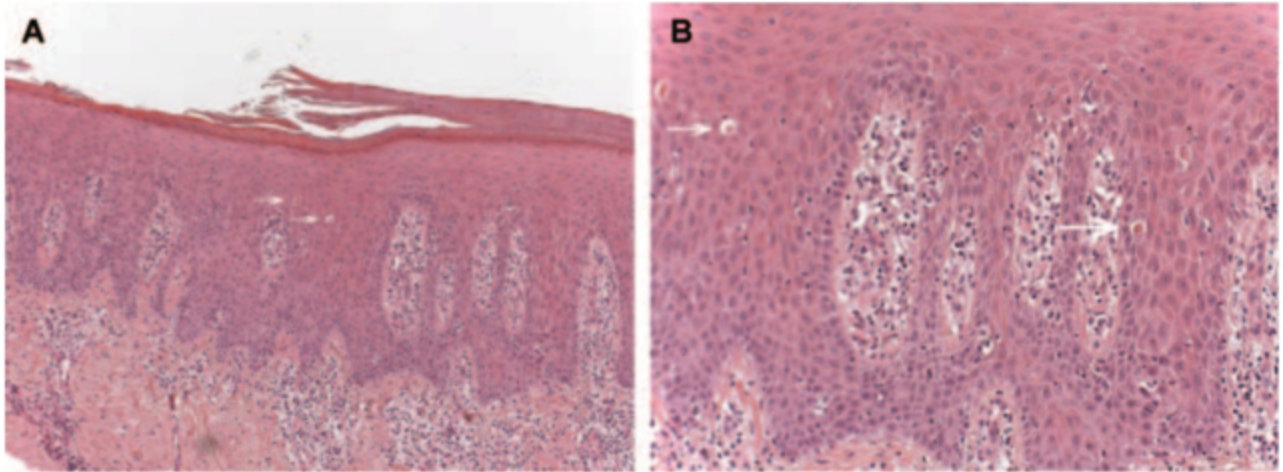
Wegscheider ja kollegat (2007) antoivat 55-vuotiaalle naiselle infliksimabia suonikalvotulehduksen (uveiitti) hoidoksi. Kolmannen annoksen jälkeen hänelle tuli ihottumaa kämmeniin, jalkapohjiin, selkään ja raajoihin (Katso yläpuolella olevan kuva). Ihon koepalassa oli psoriaasin kaltaisia muutoksia. Infliksimabi keskeytettiin ja ihottuma parani neljässä kuukaudessa. Sen jälkeen aloitettiin adalimumabi, joka ei aiheuttanut ihottumaa.

Etanersepti

Bovenschen ja kollegat (2006) antoivat 70-vuotiaalle psoriaasista sairastavalle naiselle etanerseptia 25 mg kaksi kertaa viikossa. Viiden viikon kuluttua hänelle tuli käsien selkämyksiin, sormiin ja ranteisiin punajäkälää muistuttavaa (likenoidi) sinipunaista ihottumaa. Katso alapuolella kuva 1.



Figure 1. Etanercept-induced eruption: itchy, purple-coloured, erythematous squamous plaques with moderately sharp demarcation, located on the dorsa of both hands, proximal fingers and wrists.



Käden selän ihosta otetussa koepalassa näkyy tulehdussoluja ja koepalan leike muistuttaa psoriaasia. (Bovenschen 2006)

Kun etanerseptin otto lopetettiin, alkoivat sinipunaiset ihomuutokset kadota (Bovenschen 2006).

Sari ja kollegat (2006) totesivat 30-vuotiaalla nivelreumaa sairastavalla naisella psoriaasin kahden kuukauden etanerseptin käytön jälkeen. Kun etanerseptin otto lopetettiin parani psoriaasi kymmenessä päivässä.



De Gannes ja kollegat (2007) kuvasivat nivelreumapotilaalla psoriaasin 26 kuukautta etanerseptihoidon aloituksen jälkeen.

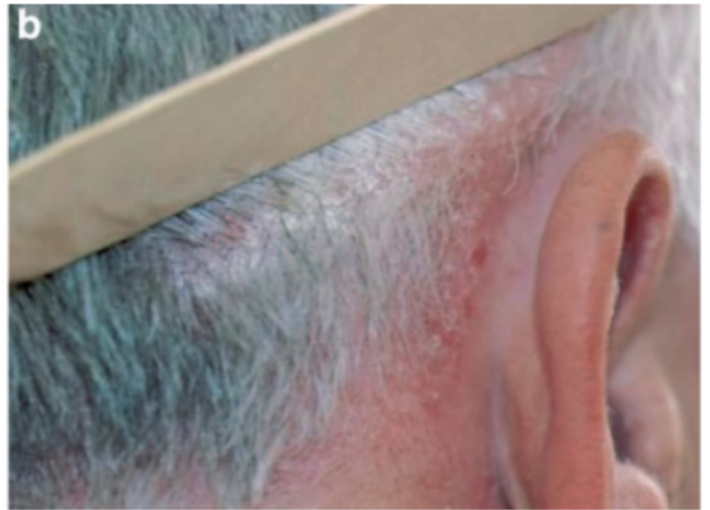
Kuva A: Kantapää

Kuva B: kämmen

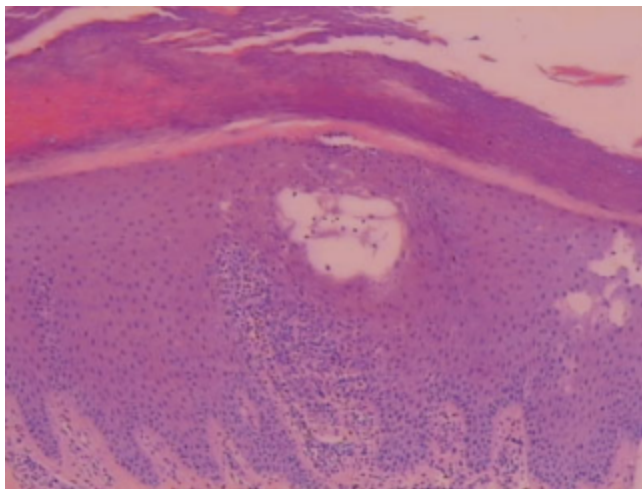
Kuva C: Ihon koepalassa on ihon sarveiskalvon paksuuntumista (hyperkeratoosi). Verisuonien ympärillä on valkosoluja.

Adalimumabi

[Sfikakis ja kollegat](#) (2005) Kreikasta kuvasivat viisi TNF-salpaajahoitoa saanutta potilaista, joille kehittyi psoriaasi-ihottuma hoidon aikana. Psoriaasia ilmeni sekä infliksimabi-, etanersepti- että adalimumabihoidon aikana.



Patient 1. Psoriatic erythematous plaques of the midpalms with clusters of small (2-4-mm) pustules at different stages of evolution. Patient 3 b, Thick psoriatic plaques with silvery scale in the scalp and retroauricular area



Skin biopsy showing an intraepidermal pustule with neutrophils, acanthosis, minimal spongiosis, elongation of the rete ridges, and a dense inflammatory infiltrate in the upper dermis consisting of neutrophils and lymphocytes, typical of psoriasis. No eosinophils were detected.

Tutkijoiden johtopäätös: "None of these patients had a personal or family history of psoriasis. In all patients, skin lesions subsided either with topical treatment alone, or after discontinuation of the responsible anti-TNF agent. The interpretation of this paradoxical side effect of anti-TNF therapy remains unclear but may relate to altered immunity induced by the inhibition of TNF activity in predisposed individuals"



El Shabrawi-Caelen ja kollegat (2009) kuvasivat kahdella Crohnin tautia sairastavalla psoriaasin puhkemisen adalimumabihoiton yhteydessä. Kun lääkkeen otto keskeytettiin, parani päänahan ihottuma. Yläpuolisessa kuvassa potilaalle on tullut pääläelle tukanlähtöä (alopecia).

Harris ja Richards (2009) aloittivat 29-vuotiaalle Crohnin tautia sairastavalle naiselle adalimumabin. Kuusi viikkoa myöhemmin hänelle tuli jalkapohjiin ja kämmeniin palmoplantaarinen pustuloosi. Katso alapuolella oleva kuva.



Palmoplantaarinen pustuloosi

[Glenn](#) ja kollegat (2011) julkaisivat kaksi tapauselostusta, joissa potilaille kehittyi psoriaasi adalimumabihoidon aikana.

Tapaus 1

36-vuotiaalle selkärankareumaa ja Crohnin tautia sairastavalle miehelle annettiin adalimumabia 40 mg kerran viikossa 15 kuukauden ajan. Tällöin hänelle tuli psoriaasin kaltaista ihottumaa selkään. Katso alapuolella oleva kuva.



Adalimumabi keskeytettiin ja ihottuma parani kuukaudessa.

Tapaus 2

57-vuotias mies sai adalimumabia 40 mg kahden viikon välein nivelreuman hoidoksi kolmen vuoden ajan. Tällöin hänelle tuli kutiavaa ihottumaa vartalolle ja raajoihin. Katso alapuolella oleva kuva.



Hoito: Adalimumabi keskeytettiin ja ihottuma parani muutamassa viikossa.

Avoimet tutkimukset TNF-salpaajilla palmoplantaarisen pustuloosin hoidossa

Infliksimabi

[Massara](#) (2006) ja kollegat huomasivat kahdella SAPHO-potilaalla neljästä ihon palmoplantaarisen pustuloosin pahenevan infliksimabihoidon yhteydessä.

Heidän johtopäätöksensä olivat:

<i>Rheumatology</i>	Key messages
	• Severe, recurrent osteoarticular manifestations of SAPHO syndrome can be effectively controlled with infliximab. • Cutaneous involvement in SAPHO syndrome (palmoplantaris pustulosis) may relapse during treatment with infliximab. • Prospective studies are needed to identify the optimal dosage and to evaluate the efficacy of other anti-TNF-α agents.

Etanersepti

Floristan ja kollegat (2011) aloittivat etanerseptin 10-vuotiaalle pojalle, joka kärsi palmoplantaarisesta pustuloosista. Katso alapuolella oleva kuva.



Palmoplantataarisen pustuloosin aiheuttamat muutokset ennen etanerseptihoitoa (Floristan 2011).



Kämmnenet ja jalkapohjat ovat tulleet paremmaksi vuoden etanerseptihoidon jälkeen.

Adalimumabi

Jayashri ja kollegat (2009) saivat adalimumabilla palmoplantaarisen pustuloosin paranemaan 34-vuotiaalla miehellä.

Kontrolloidut tutkimukset TNF-salpaajilla palmoplantaarisen pustuloosin hoidossa

- Infliksimabi
- Etanersepti
- Adalimumabi

TNF-salpaajan aiheuttama palmoplantaarinen pustuloosi

Aikuistyyppin Stillin taudin hoito tuumorinekroositekijän estäjillä

Aikuistyyppin Stillin tauti on harvinainen tulehduksellinen reumasairaus, jolle on tyypillistä nivelten tulehdus, kuume, ihottuma, kurkkukipu, pernan

suureneminen, imusolmukkeiden suureneminen, sydänpussin tulehdus ja lihaskivut.

Infliksimabi

Kraetsch ja kollegat (2001) antoivat infliksimabia kuudelle vaikea-asteista aikuistyyppin Stillin tautia sairastavalle potilaalle.

Jo ensimmäisen infliksimabi-infuusion jälkeen todettiin potilaissa paranemista. Taulukossa 1 ovat oireet ennen hoitoa ja sen jälkeen.

Table 1 Clinical symptoms of the six patients with adult onset Still's disease. Number of patients is shown		
Variable	Before treatment	After treatment (at last visit)
Arthritis	5	2
Arthralgia	6	2
Rash	5	0
Splenomegaly	4	0
Hepatomegaly	3	0
Sore throat	3	0
Weight loss	3	0
Polyserositis	1	0
Fever	5	0

Table 2 Disease activity variables during infliximab treatment. Results are shown as mean (range)		
Variable*	Before treatment	Actual value (at last visit)
Westergren ESR* (mm/1st h)	53.0 (25-99)	15.8 (11-22)
CRP* (mg/l)	64.8 (8-138)	4.5 (2-12)
Ferritin (g/l)	29.52 (1.30-74.13)	0.58 (0.07-1.53)
Tender joint count	15.0 (7-30)	2.67 (0-7)
Swollen joint count	9.0 (0-33)	1.83 (0-7)
Leucocyte count ($\times 10^{12}/l$)	14.66 (9.2-20.53)	7.62 (5.2-10.3)
Fever ($^{\circ}C$)	39.2 (37.8-41.0)	36.6 (36.4-36.8)
ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C reactive protein.		

Taulukosta 2 näkyy kuinka CRP normalisoitui infliksimabihoiton aikana, turvonneiden ja aristavien nivelten määrä väheni ja lämpö normalisoitui.

Tutkijoiden johtopäätös: "The disease improved remarkably in all six patients with AOSD (= adult onset Still's disease) after treatment with infliximab, also in the early stage of AOSD. These preliminary data suggest the potential therapeutic benefit of anti-tumour necrosis factor treatment in AOSD."

Etanersepti

Asherson ja Pascoe (2002) kuvasivat vaikea-asteista aikuistyyppin Stillin tautia sairastavan potilaan, jolle saatiin hyvä hoitovasta etanerseptillä.

Heidän johtopäätöksensä: " It seems now that infliximab and etanercept have revolutionised the treatment of recalcitrant adult onset Still's disease (AOSD) and should not be withheld from any patients who do not initially respond to conventional treatments"

Husni ja kollegat (2002) antoivat avoimessa tutkimuksessa etanerseptia (25mg kaksi kertaa viikossa) kahdelletoista aikuistyyppin Stillin tautia sairastavalle kuuden kuukauden ajan.

Tulokset:

- 58 % potilaista saavutti ACR20% hoitovasteen
- 33 % potilaista saavutti ACR50% hoitovasteen
- 17 % potilaista saavutti ACR70% hoitovasteen

Tutkijoiden johtopäätös: The results of the present open-label trial demonstrate the potential benefit of etanercept in the treatment of Still's disease with active arthritis. Although this was a pilot study without a control group or randomization, a high percentage of patients (66.7%) had improvement in their arthritis after etanercept therapy was instituted.

Deng-Ho Yang ja kollegat (2008) saivat hyvän hoitotuloksen 24 vuotiaan naisen aikuistyyppin Stillin tautiin liittyvän sydänlihastulehduksen hoidossa.

Katso alapuolella kuva. Ennen etanerseptihoitoa sydän on suurentunut ja pleuranesteen määrä on lisääntynyt.





Potilas sai 18 päivää etanerseptia. Sydämen koko on normalisoitunut ja ylimääräinen pleuraneste on hävinnyt.

Adalimumabi

[Artikkeli jatkuu tästä](#)

