



# Psoriasis

Det smitter ikke

4 kg

5 1/2 m<sup>2</sup>

# D



# PSORIASIS

## - Det smitter ikke

Psoriasis udtales [Soriasis], med tryk på 'ri', og ikke 'Soræasis', som mange tror. Mindst 150.000 danskere lider af psoriasis. Langt de fleste lever et helt normalt liv. Men når sygdommen er i udbrud på fx hænder eller i ansigtet, bliver mange socialt sky og gemmer sig inden dørene af frygt for omgivelsernes reaktioner. Der er heller ingen tvivl om, at et udbrud af psoriasis kan virke så skræmmende på andre mennesker, at de holder afstand, som var der tale om spedalskhed.

Det er vigtigt at understrege, at intet tyder på, at psoriasis er smitsomt. Der er derfor ingen grund til at undgå patienter med psoriasis, og patienterne er mere end rigeligt belastet med at holde de fysiske symptomer nede, når psoriasis er i udbrud.

Ordet psoriasis kommer af det græske ord for kløe, men faktisk klør psoriasis ikke så meget hos de fleste



patienter. Derimod kan patienterne af og til føle en stikkende, brændende eller smertende fornemmelse i de angrebne hudområder.

Psoriasis kan medføre, at patienten ikke længere kan passe sit job. Det kan fx være vanskeligt at passe et udadvendt job som sælger eller ekspedient i en bagerbutik, hvis man har psoriasis på hænderne, fordi kunderne føler sig frastødt, selvom der ikke er noget at være bange for. Sygdommen kan også hæmme sexlivet, fordi den psoriasisramte gemmer sin krop. At lide af psoriasis kræver støtte og forståelse fra omgivelserne og ikke mindst af partneren. Den psoriasisramte 'drysser' i perioder hudskæl i stole, på gulvet og i sengen. Men det er ikke værre, end at der skal støvsuges lidt oftere.

Det er tidskrævende at lide af psoriasis. Patienten skal i perioder smøre sig flere gange om dagen med cremer og salver. Måske er det nødvendigt at kombinere med særlige lysbehandlinger, der i sig selv ikke varer mere end et par minutter, men som skal gentages flere gange om ugen på et hospital eller en privatklinik.

# FAKTA

- 2-3 procent af befolkningen har psoriasis.
- Psoriasis er en kronisk hudsygdom.
- Patienterne kan have både raske perioder og perioder med udbrud.
- Der er intet, der tyder på, at sygdommen smitter.
- Psoriasis viser sig ved røde, skællende pletter. Hos de fleste forekommer den på albuer og knæ, men mange har også pletter i hårbunden, i hudfolder, bl.a. i skridtet, på kønsdelene, i håndflader og på fødsåler, på negle og i sjældnere tilfælde i ansigtet og på hænder og arme.
- Sygdommen kan optræde i alle aldersgrupper, men det første udbrud kommer typisk i 20-35 års alderen.

Forskellige former for psoriasis:

- Plaque psoriasis (fra møntformede til håndfladestore områder).
- Guttat psoriasis (dråbeformet psoriasis).
- Pustuløs psoriasis (psoriasis med pusfyldte læsioner, som oftest sterile).
- Psoriasis i hårbunden.
- Invers psoriasis (psoriasis i hudfolder).
- Neglepsoriasis.
- Ledbetændelse forbundet med psoriasis (psoriasisgigt).

## Før var der kun tjærebehandling

For 25 år siden havde psoriasispatienter stort set ikke andre behandlingsmuligheder end at tage bad i tjære. Bade med stenkulstjære er effektivt mod psoriasis, men det er omstændeligt, fordi behandlingen skal foregå på et hospital. Det er selvfølgelig heller ikke behageligt at blive smurt ind i tjære. Det har en stærk og grim lugt, der oven i købet bliver hængende i huden, som desuden bliver mere lysfølsom, hvilket kan være et problem i sommermånederne. Endnu et stort problem for patienterne er, at behandlingen kan misfarve tøjet. Behandlingen er dog smertefri og varer typisk kun mellem 10 og 15 minutter, men den skal gentages flere gange om ugen, når psoriasis er i udbrud.

Tjærebade eksisterer stadig som behandlingsmulighed, men anvendes kun sjældent. Der er kommet andre og bedre behandlingsmuligheder på banen. Det hidtil største gennembrud i psoriasisforskningen skete i 1985, og ligesom med mange andre afgørende opdagelser skete det på grund af en tilfældighed. Et D-vitaminbaseret stof, som danske lægemiddel-

forskere havde udviklet med et helt andet behandlingsformål for øje, viste sig at være effektivt som lokalbehandling af psoriasis. Forskerne arbejdede på lægemiddelvirksomheden Løvens Kemiske Fabrik (nu LEO Pharma), og efter nogle få år havde virksomheden udviklet og bragt verdens første D-vitaminbase-rede salver, cremer og hårprodukter på markedet. Selvom det er tidskrævende at skulle smøre sig ind en til to gange om dagen, har det øget psoriasispatienters livskvalitet betydeligt, at de forholdsvis enkelt kan behandle sig hjemme, og at produkterne ikke lugter grimt og hænger i huden bagefter.

Lægemidlerne kan ikke helbrede sygdommen, og de kan ikke forebygge nye udbrud af psoriasis, men de kan mildne og nedkæmpe et aktuelt udbrud. Gennem forskningsarbejde er der efterhånden opnået en forholdsvis god forståelse af, hvordan sygdommen udmønter og udvikler sig, men endnu har det ikke været muligt fuldt at opklare, hvorfor sygdommen opstår. Man kan være arveligt disponeret for at udvikle psoriasis. Har den ene af forældrene psoriasis, er der 15



procents risiko for at udvikle psoriasis gennem et helt liv – eller 85 procentes chance for ikke at gøre det. Har begge forældre psoriasis, er risikoen større. I så fald er der 50 procentes risiko for at udvikle sygdommen.

Forskellige begivenheder kan udløse sygdommen. Det kan være psykisk stress, alkohol, cigaretter, overvægt, ekstrem solbadning, infektioner, visse lægemidler og visse sygdomme. Desuden viser videnskabelige undersøgelser, at bestemte vævstyper øger risikoen for at udvikle psoriasis betydeligt. Når en person først har haft psoriasis i udbrud én gang, må vedkommende forvente, at det sker igen. Ligesom ved første udbrud kan også de følgende blive fremprovokeret af ydre påvirkninger.

Selvom et menneske med stor sandsynlighed skal være arveligt disponeret for at udvikle psoriasis, er det ikke muligt at gribe fat om ondets rod i behandlingen. Der spiller nemlig ikke kun ét eller to gener ind. Forskerhold forskellige steder i verden har indkredset mange steder på forskellige kromosomer, hvor der optræder gener, der angiveligt spiller ind ved udviklingen af psoriasis. Nogle forskere mener, at der er tale om mutationer i ti-tve gener.

Når forskerne sammenligner mRNA isoleret fra normalt væv med mRNA isoleret fra sygt væv (genekspressionsanalyse), ser de tydeligt, at der i det syge væv er gener, hvis ekspression enten er opreguleret eller nedreguleret i forhold til det normale væv. Tilsvarende op- og nedreguleringer af enkelte eller flere gener ses også ved andre sygdomme. Spørgsmålet er derfor, om der eksisterer særlige psoriasisgener, dvs. gener, der decideret koder for proteiner, der kan give en psoriasislignende fænotype, eller om der er tale om

et samspil mellem en række forskellige gener; et samspil, der ved bestemte miljøpåvirkninger kan forårsage psoriasis.

Når man foretager udredning ved hjælp af genekspressionsanalyse, kan det også være vanskeligt at afgøre, om den ændrede genekspression er et led i årsagen til sygdommen (og dermed måske et muligt angrebepunkt for kommende behandlingsmetoder), eller om ændringen er en konsekvens af sygdommen og dens tidligere behandling.

Der ligger med andre ord et kæmpe udredningsarbejde og venter. Forskerne har formodninger om, hvor på bestemte kromosomer der sidder psoriasisgener, men de sidder blandt måske op til tusinder af gener, og de skal isoleres enkeltvis, for at deres egenskaber kan undersøges – hver især og i samspil med hverandre. Opklaringen af hvilke komplekse forhold, der gør sig gældende for hver enkelt psoriasisundertype, ligger formentlig langt ude i fremtiden.

Til gengæld har de seneste årtiers øgede molekylærbioologiske indsigt ført til, at der er forskere, der er begyndt at interessere sig for udvikling af biologiske lægemidler. Altså lægemidler, der direkte påvirker de processer, som omdanner normale celler til syge celler. Der er allerede nogle midler på markedet, men på grund af deres bivirkninger bliver de kun brugt til behandling af svære psoriasis-udbrud. Bivirkningerne omfatter, foruden hovedpine, feber og kvalme de første par dage, også øget risiko for og sløring af mulige infektioner, som patienten derfor risikerer ikke at blive behandlet for.

# Hvad sker der?

Psoriasis er en sygdom i vores største organ, huden. Gennemsnitligt har et voksent menneske 1,5 m<sup>2</sup> hud, og den vejer omkring 4 kg.

Takket være dette hylster og dets egenskaber kan vi både overleve på landjorden uden at tørre ud og opholde os i vand i længere tid, uden at vand og vandopløselige stoffer trænger ind gennem huden.

Vores hud består som bekendt af flere lag med hver deres funktion, men i forbindelse med psoriasis er det epidermis (overhuden), der er interessant. Epidermis' yderste lag, stratum corneum (hornlaget), er kun ca. 10µm tykt, men det er ikke desto mindre dette tynde lag, der udgør hudens barrierefunktion. Uden stratum corneum ville mange kemiske stoffer og mikroorganismer kunne trænge ind i kroppen, ligesom vand og andre kemiske stoffer ville mistes fra kroppen.

Stratum corneum dannes af en bestemt celledetype: Keratinocytter. De udgør ca. 90 procent af cellerne i epidermis og fornyes hele tiden ved en fortsat celledeling i epidermis' nederste lag. Herefter bliver de skubbet mod hudoverfladen, hvor de nyttigt ender deres liv som forhornede celler, kaldet corneocyter eller hornceller.

Normalt tager denne proces ca. 28 dage, men i de hudområder, hvor der er udbrud af psoriasis, varer den kun ca. 4 dage.

Processen går så hurtigt, at keratinocytterne ikke når at færdigudvikle sig og danne en normal, glat hudoverflade. Epidermis består i stedet af mange umodne celler, og den hyppige og gentagne celledeling (hyperproliferation) bevirker også, at huden bliver fortykket og skællende. Den hurtige celledeling kræver ekstra energi, hvorfor de små blodkar vokser, så kapillærnettet bliver tættere, og de angrebne hudområder bliver røde. Den proces kaldes angiogenese eller kar-nydannelse.

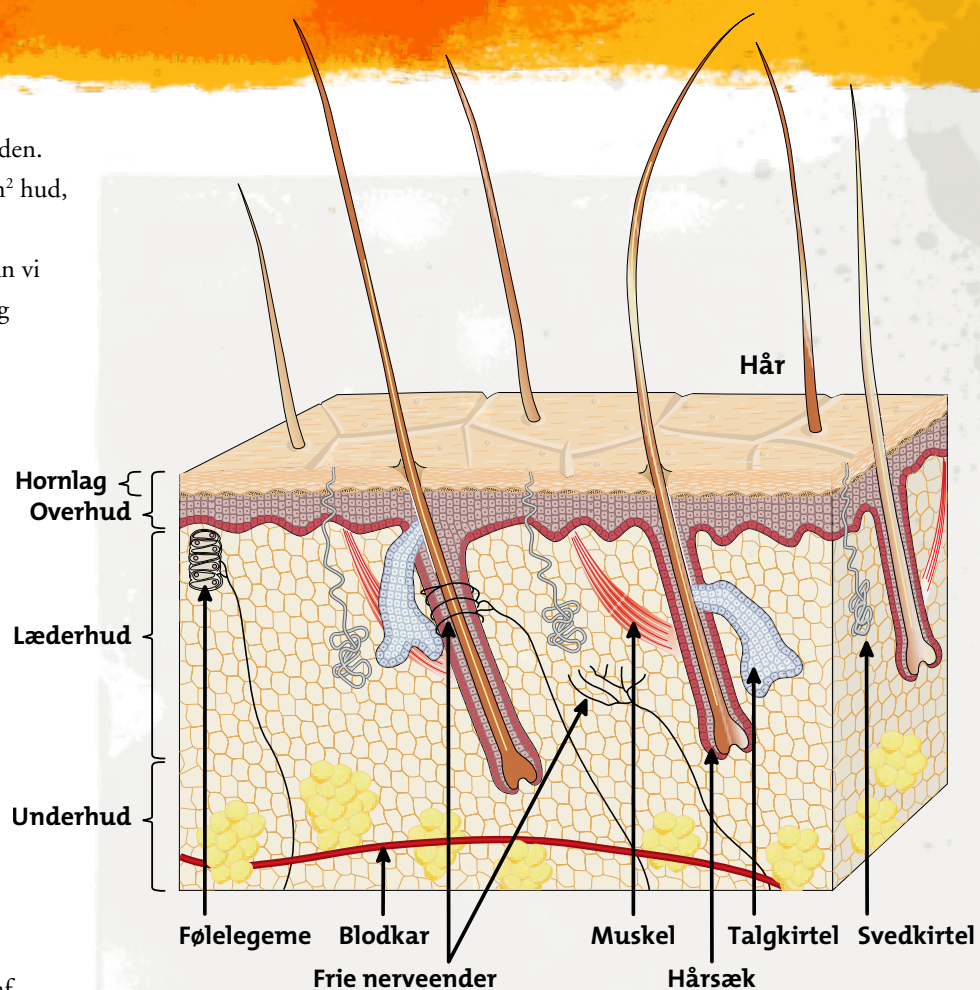


Fig. 9.1: Hudens lag.

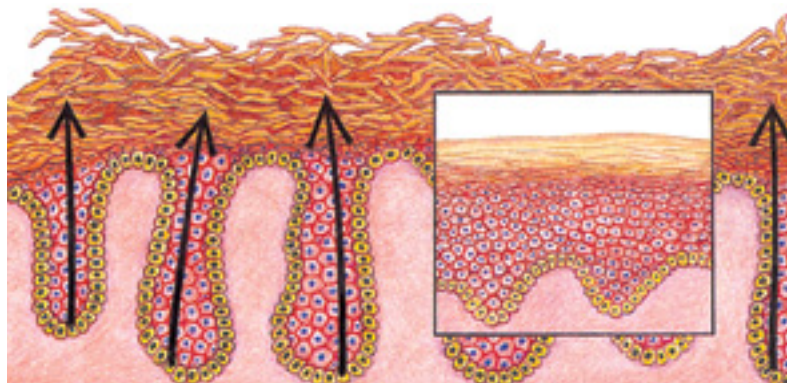


Fig. 9.2: Den indsatte kasse viser rask hud. Det store billede viser, hvordan den hyppige celledeling resulterer i en fortykket hud.

# Fra torske- levertran til vitamin

## Det begyndte med torskelevertran!

I mange århundreder har menneskene været klar over, at torskelevertran er godt for helbredet. Generation efter generation har anvendt torskelevertran til behandling og lindring af sygdomme, bl.a. har patienter med ømme og tilsyneladende skrøbelige knogler fået det bedre. Det har ikke været videnskabeligt dokumenteret, at det virkede, men gennem tilfældigheder, observationer og erfaringer 'vidste man bare', at det hjalp. På samme måde – altså gennem erfaringer og ved at lægge to og to sammen – forstod man efterhånden, at også sollys har en gunstig virkning på knoglernes styrke.

I England udviklede mange børn sig mere eller mindre deformt pga. bløde og bøjelige knogler. Samtidig vidste man, at misdannelser af denne type sjældent forekom i fx Middelhavslandene. Derfor antog man, at mangel på sollys førte til svage og skrøbelige knogler.

Sygdommen fik navnet *rakitis* efter det græske ord for ryggrad, rhakis. Populært blev sygdommen kaldt engelsk syge, fordi den først blev observeret i England (se side 188).

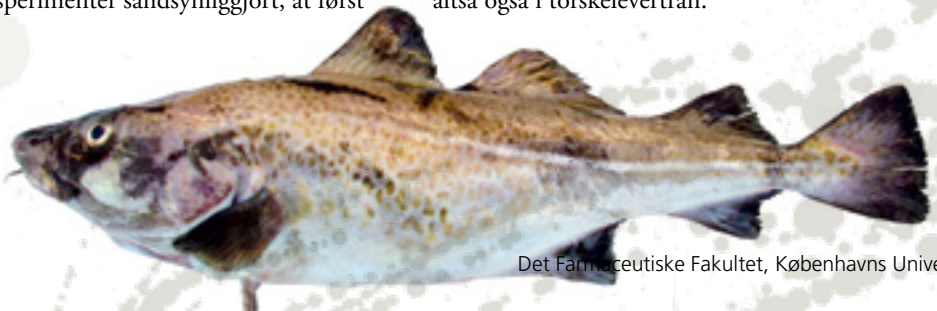
Først i 1824 og igen omkring 1900 blev det gennem videnskabelige eksperimenter sandsynliggjort, at først

torskelevertran og senere også sollys kunne behandle rakitis. I 1922 dokumenterede den amerikanske biokemiker Elmer McCollum, at torskelevertran indeholder et fedtopløseligt vitamin, som fremmer optagelsen af calcium- og phosphationer fra tarmen, og at det kan oplagres i depoter i leveren og i fedtholdigt væv.

Konklusionen fra McCollum og hans forskerkolleger lød, at vitaminet især havde betydning for dannelse og opretholdelse af knoglevæv.

Det nye vitamin var det fjerde i rækken i opdagelsen af vitaminer, og det blev derfor døbt D-vitamin eller vitamin D.

Allerede året efter, i 1923, sendte LEO Pharma torskelevertran på markedet til behandling af rakitis. Gennem de næste 10-20 år fandt forskerne ud af, at D-vitamin omfatter en hel gruppe af stoffer, hvoraf D<sub>2</sub> (ergocalciferol) og ikke mindst D<sub>3</sub> (cholecalciferol, se fig. 9.3) viste sig at have betydning for mennesket. D<sub>3</sub> fremmer optagelsen af calciumioner og fosfat fra maden i fordøjelseskanalen og sikrer derved, at blodets koncentration af stofferne er tilstrækkelige for udviklingen og vedligeholdelsen af knoglesystemet. D<sub>3</sub> findes i rigelige mængder i leverolieekstrakt og altså også i torskelevertran.



Forstadierne til D<sub>3</sub> dannes i huden ud fra kolesterol. Sollys eller kunstig ultraviolet bestråling gør produktionen færdig.

Hvis man sørger for at være i solen bare sammenlagt en time om ugen i sommerhalvåret, dannes der nok D-vitamin til at dække det aktuelle behov og til at fylde depoterne op, så der lige akkurat er nok til vinterhalvåret. Det er ikke nødvendigt at solbade. Det er rigeligt at få sol blot på arme og hænder. Alligevel anbefales det os, der bor heroppe i det mørke Nord, at holde os på den sikre side: Især om vinteren skal vi sørge for at få en kost, der indeholder fede fisk, mælk, ost og andre mejeriprodukter, fordi de er vigtige kilder til D-vitamin.

Hvis personer af religiøse, kulturelle eller andre grunde er tildækket både vinter og sommer, eller hvis man måske på grund af sygdom hovedsageligt opholder sig inden døre, er det meget vigtigt at sørge for et ordentligt tilskud af D-vitamin.

D-vitaminmangel ses fx hyppigt hos indvandrerkvinder, der går tildækket en stor del af året og dermed

ikke udsættes for sollys i tilstrækkeligt omfang til, at kroppen selv kan producere D-vitamin.

Det anbefalede daglige behov for D-vitamin er 5 µg, hvilket findes i godt 50 g fed fisk eller i en teskefuld torskelevertran. Det vil mildest talt være dårligt for ens kropsvægt at dække behovet udelukkende gennem mejeriprodukter, da det ville svare til at skulle drikke fem liter sødmælk om dagen eller spise to kilogram fuldfed ost. Mejeriprodukterne er dog alligevel vigtige, fordi de indeholder calciumioner (kalk). Calcium har vi brug for, for at knoglerne kan udvikle sig normalt og forblive hårde og modstandsdygtige.

Hvis et barn ikke får nok D-vitamin og calcium, er der risiko for, at dets skelet ikke udvikler sig normalt, og der opstår rickets. Børn med rickets har ofte korte knogler og er hjulbenede, fordi knoglerne er bløde og bøjelige. Tilstanden er sjælden nu om dage.

Voksne, der får for lidt D-vitamin og calcium, risikerer nedsat muskelfærdighed og skøre knogler, og risikoen

for at falde og få knoglebrud bliver større, jo ældre man bliver. Kroppen nedtrapper nemlig den naturlige vitaminproduktion med alderen. Derfor skal særligt ældre mennesker sørge for at få tilstrækkeligt D-vitamin og kalk, enten gennem føden eller i form af vitaminpiller.

Men det er heller ikke godt at få for meget D-vitamin. Det kan føre til forkalkning af alt væv, fx hjerte, lunger og ikke mindst nyrer, og det kan give nyresten, ødelægge elasticiteten i blodårerne, føre til åreforkalkning og give højt blodtryk. Det betyder dog ikke, at mørke og sorte mennesker, der bor under varmere himmelstrøg og dagligt udsættes for masser af sol, går rundt og er forkalkede. Hudens brune farvestof, melanin, beskytter mod overproduktion af D-vitamin. Ved hjælp af solens stråler producerer huden seks gange mere D-vitamin i en lys hud end i en mørk. Mørkhudede mennesker, der bor på vores breddegrader, bør derfor få et ekstratilskud.



FAKTA  
D<sub>3</sub>

# FAKTA

## Engelsk syge



Det er ikke så underligt, at rickets fik navnet engelsk syge. Sygdommen blev første gang beskrevet i England i 1800-tallet, hvor sygdommen blev udbredt samtidig med, at landet, som det første i verden, blev industrialiseret.

Der skete en vandring fra land til by, og det var problematisk i forhold til fødevarerforsyningen. Kun sukker og margarine opfyldte betingelsen at være billigt, kalorierigt, ufordærveligt, nemt at skaffe rigeligt af og nemt at transportere. Det førte til mangelsygdomme, hvoraf nogle af dem skulle vise sig at bestå i D-vitaminmangel.

Industrialiseringen medførte også, at langt færre menneskers arbejdskraft var nødvendig i landbruget, og tusindvis af mennesker begyndte at arbejde i store produktionsenheder - på fabrikker. Mange arbejdede i kulminer, og også børns arbejdskraft blev brugt. Såvel arbejdsdage som arbejdsuger var lange, og folk måtte være inden døre de fleste af døgnets lyse timer. De kom ikke ud i solen, og deres hud kunne derfor ikke producere tilstrækkeligt med D-vitamin.

## Fra rickets over cancer til psoriasis

I midten af 1970'erne opdagede amerikanske og engelske forskere, at det slet ikke er D-vitaminet i sig selv, der har den gunstige virkning på calciumomsætningen.

D-vitaminet skal undergå to omdannelser i organismen for, at dets effekt på calciumomsætningen (calcemiske egenskaber) kommer til udtryk. Den første finder sted i leveren, den anden i nyrerne.

For vitamin D<sub>3</sub>, som er det mest interessante D-vitamin for calciumomsætningen, sker følgende:

I leveren sker der en hydroxylering ved carbonatom C-25. Herved dannes 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, som bliver ført med blodet til nyrerne, hvor der sker endnu en omdannelse i form af en hydroxylering ved carbonatom C-1. Herved dannes det egentlige aktive stof 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol), dvs. en

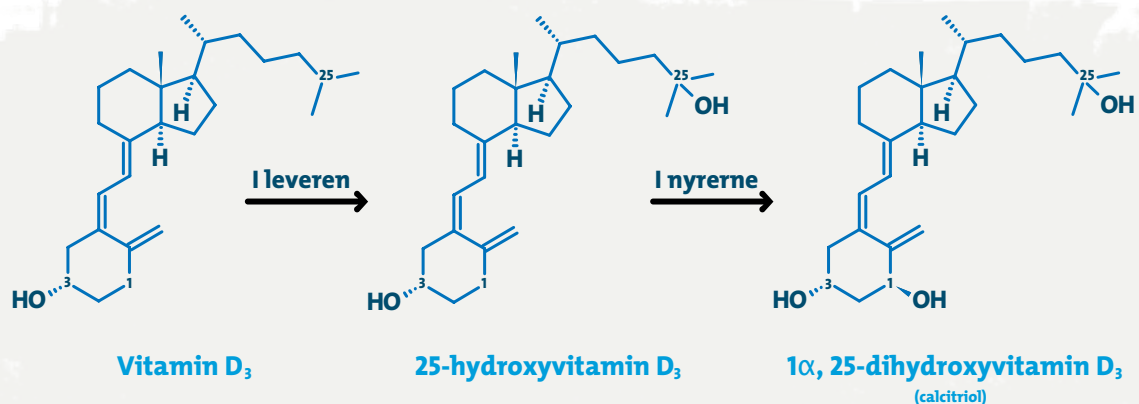


Fig. 9.3: Omdannelse af vitamin D<sub>3</sub> i leveren og nyrerne.



metabolit af D-vitaminet.

Dernæst fragter blodet stoffet videre til dets målorganer, bl.a. tarmen og knoglerne.

Faktisk må D-vitamin snarere betegnes som et hormon end som et vitamin. Definitionen på et vitamin er, at det er en essentiel fødebestanddel, som skal tilføres udefra, fordi kroppen ikke selv kan producere den. Men det kan kroppen jo godt i tilfældet D-vitamin. Forstadierne kommer udefra, men kroppen er i stand til selv at producere det aktive stof.

Opdagelsen lovede godt for de mennesker, hvis nyrer ikke kan foretage hydroxyleringen i 1-stillingen, altså især patienter med dårlige nyrer. De fik tidligere rickets og invaliderende knoglelidelser (osteomalaci), på trods af et stort tilskud D-vitamin.

På LEO Pharma ville forskerne derfor forsøge at syntetisere  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ . De indså dog snart, at det ville blive meget vanskeligt at udføre en kemisk syntese, der både indfører hydroxygruppen i 25-stillingen og hydroxygruppen i 1-stillingen.

De fik i stedet en idé til en genvej: Hvis de indføjede hydroxygruppen på carbonatom C-1, så kunne patienterne måske – forudsat, at deres lever ikke fejlede noget – selv være i stand til at indføje hydroxygruppen i 25-stillingen. Forskerne syntetiserede derfor stoffet  $1\alpha$ -hydroxyvitamin  $D_3$  (se fig. 9.4) og gav det til patienter. Ideen holdt! Patienterne fik det mærkbart bedre. I deres lever blev det syntetiske stof omdannet til  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ .

I 1978 blev  $1\alpha$ -hydroxyvitamin  $D_3$ , benævnt alfacalcidol, sendt på markedet i England. LEO Pharma var dermed verdens første lægemiddelvirksomhed, der sendte et præparat af denne type på markedet. I dag sælges præparatet i mere end 50 forskellige lande inklusive Danmark.

I begyndelsen af 1980'erne blev der gjort nye interessante opdagelser i forbindelse med vitamin  $D_3$ . Det blev påvist, at de specifikke receptorer for  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ , benævnt calcitriol, ikke bare findes i tarm, knogler og nyrer, men også i en lang række andre organer, som man indtil da ikke havde sat i forbindelse med vitamin D. De findes fx også i biskjoldbruskkirtlerne (parathyreoidea), bugspytkirtlen (pancreas), brystkirtler og hud. Det blev derfor antaget, at calcitriol foruden virkningen på calcium-

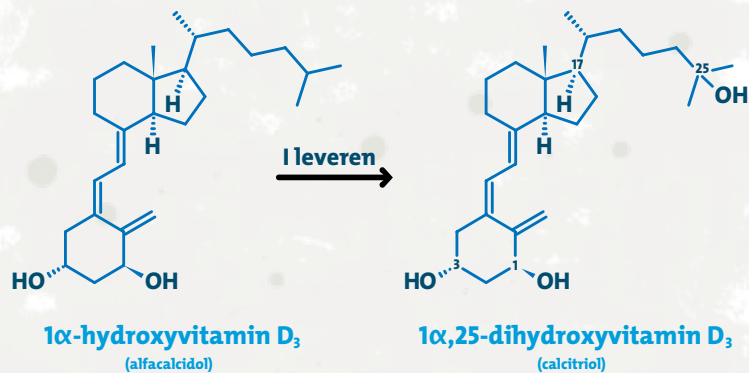


Fig. 9.4: Fra  $1\alpha$ -hydroxyvitamin  $D_3$  til  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ .

omsætningen måtte have andre biologiske funktioner. Det blev endnu mere interessant, da det viste sig, at calcitriol, i koncentrationer der er tæt på de fysiologiske, er i stand til både at hæmme den hurtige celledeling og fremme modning af flere typer bestemte cancerceller.

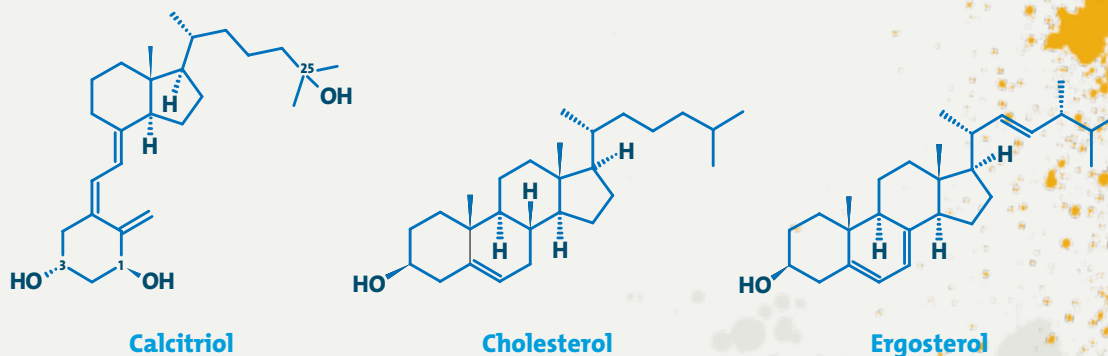
På LEO Pharma gik man straks i gang med at undersøge, om virksomhedens alfacalcidolholdige præparat til behandling af nyresygdomme havde en cancerbekæmpende effekt. Det havde det ikke. Præparatet kunne ikke danne en høj nok calcitriolkoncentration til, at celledelingen blev hæmmet og celledelingen fremmet. Det nyttede ikke blot at øge dosis og dermed koncentrationen af calcitriol, da det kunne medføre en så stor stigning i blodets calciumindhold, at der ville være risiko for forkalkning af fx nyrerne.

Forskerne gav dog ikke op. Det er og var almindelig kendt viden, at hormoner kan have flere forskellige fysiologiske effekter, og at det er muligt at adskille disse effekter ved hjælp af kemisk modifikation af hormonerne. I håbet om at kunne udvikle et cancerbekæmpende lægemiddel, blev det besluttet at forsøge at syntetisere vitamin D-analoger, hvor calcitriols celleregulerende og calcemiske egenskaber var adskilt.

For kemikerne var det oplagt, at det ville være lettere at modificere sidekæden ved carbonatom C-17 i calcitriol end ændre i selve ringsystemet. For at begynde et sted tog forskerne udgangspunkt i tilgængelige steroider, hvor den sidekæde, der sidder på carbonatom C-17 i vitamin  $D_3$ ,



Fig. 9.5: Strukturen af calcitriol, cholesterol og ergosterol.



afviger fra sidekæderne i cholesterol og ergosterol. Der blev syntetiseret en række analoger, men de udviste ikke celleregulerende egenskaber. Da det nu var nødvendigt at udvide repertoire, fremstillede man et mellemprodukt, der kunne anvendes ved syntesen af mange forskellige sidekæder. Det blev til et aldehyd, som det nedenfor viste. Aldehydet er en stabil, krySTALLINSK forbindelse.

Ud fra aldehydet blev der bl.a. fremstillet calcipotriol (se fig. 9.7), der afviger fra calcitriol i sidekæden. Hydroxygruppen er ikke endestillet. Der er en dobbeltbinding i  $\alpha$ -position til hydroxygruppen, og sidekæden slutter med cyclopropyl. Disse ændringer giver calcipotriol helt andre kemiske egenskaber end calcitriol.

Første trin i synteserækken er en såkaldt Wittig-reaktion, hvor reaktionen foregår ved aldehydgruppen, og der dannes en C=C-dobbeltbinding. Carbonylgruppen i den dannede sidekæde reduceres derefter til en sekundær alkohol af natriumborhydrid,  $\text{NaBH}_4$ . Der sker en oprensning, hvor flere isomere forbindelser adskilles, og i næstsidste trin foretages en isomerise-

ring, bl.a. ved hjælp af UV-lys. Til sidst fjernes de to beskyttelsesgrupper.

Det var lidt af en tilfældighed, at netop denne variant blev syntetiseret. I dag er der ingen af forskerne, der kan huske præcist hvorfor, men de antager, at en medvirkende årsag var, at LEO Pharmas kemikalielager lå inde med et egnet mellemprodukt til fremstillingen. I maj 1985 blev stoffet sendt til afprøvning i forskellige celle- og dyremodeller.

I juli måned kom resultaterne af afprøvningen. Stoffet havde udvist en markant evne til at adskille de celleregulerende og de calciumomsættende (calcemiske) egenskaber. Det var mindst lige så potent som calcitriol i forhold til at hæmme celledeling og fremme cellemodning, mens virkningen på calciumomsætningen kun var ca. 1 procent af calcitriols. Stoffet fik navnet 'Calcipotriol'.

Samtidig fortalte en japansk samarbejdspartner om en yderst interessant observation, han havde gjort. En af hans patienter, som led af knogleskørhed på grund af en nyresygdom, var blevet behandlet med alfacalcidol. Patienten havde samtidig haft psoriasis i udbrud, og hudsymptomerne aftog markant under alfacalcidolbehandlingen.

På LEO Pharma blev forsøgene med at udvikle et lægemiddel, der virkede på cancerceller lagt midlertidigt på hylden. Forskningen i vitamin D-analoger, der kan hæmme delingen og fremme modningen af cancerceller, blev senere genoptaget, men stofferne havde ikke den forventede gunstige effekt i de kliniske afprøvninger, og cancerforskningen i D-vitaminer blev derfor nedlagt for få år siden.

I stedet koncentrerede man sig i slutningen af 80'erne og i begyndelsen af 90'erne om calcipotriols celleregulerende effekt på psoriasis. Der blev skrevet patent-

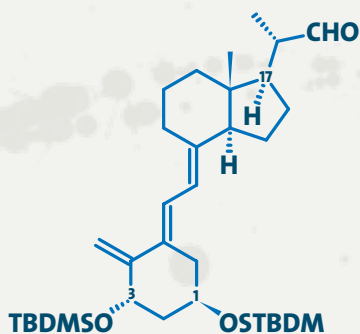


Fig. 9.6: Aldehyd, der anvendes som mellemprodukt ved syntesen af vitamin D-analoger. TBDMSO står for "tert-butyl-dimethylsilyl" og er en beskyttelsesgruppe, der forhindrer, at hydroxygrupperne i 1- og 3-stillingen reagerer undervejs i synteserækken. Beskyttelsesgrupperne fjernes typisk som det sidste trin i syntesen.

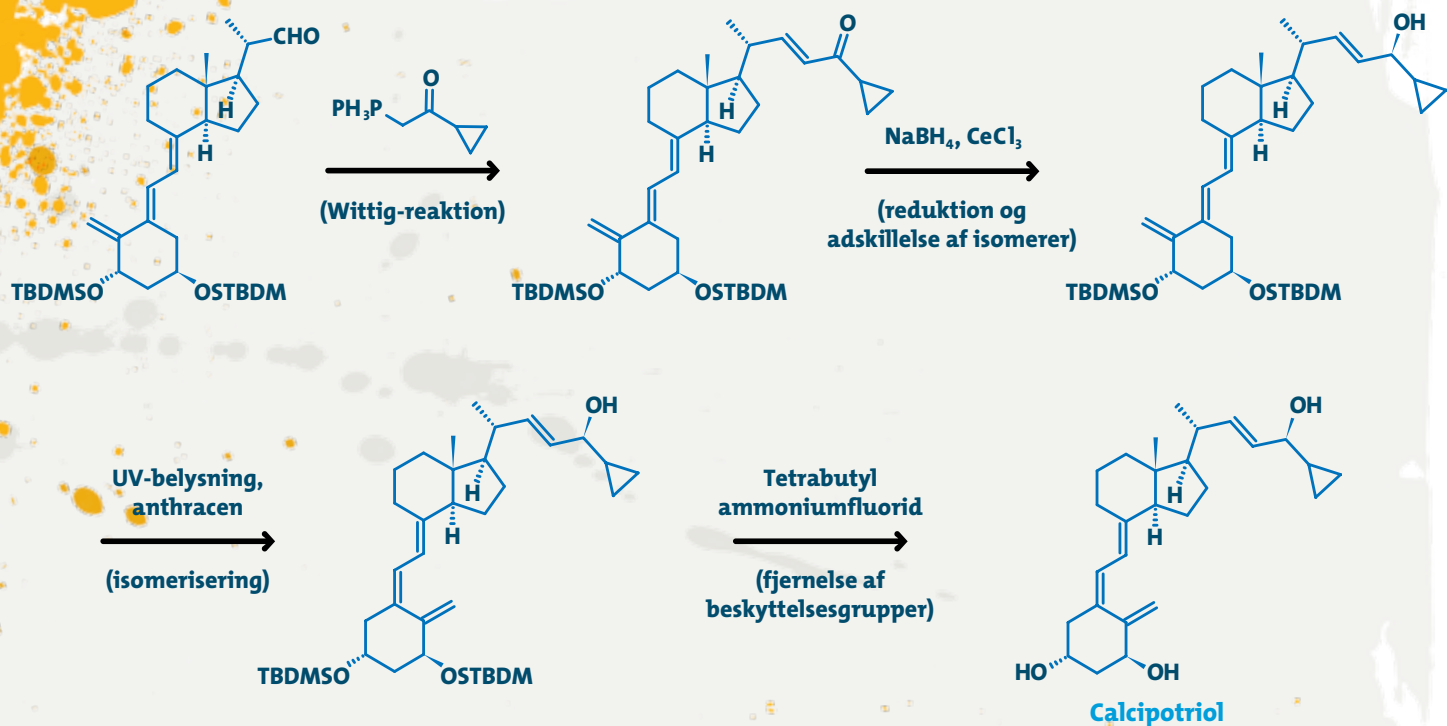


Fig. 9.7: Syntesen af en vitamin D-analog, calcipotriol.

ansøgninger, udviklet cremer, salver og produkter til behandling af psoriasis i hårbunden samt gennemført kliniske afprøvninger af produkterne i patienter. I 1991 kom verdens første vitamin D-analogbaserede præparater til behandling af psoriasis på markedet.

### Blanding af det ublandelige

Gennem tiderne har også binyrebarkhormonet, betamethasonpropionat, været anvendt til behandling af psoriasis. Binyrebarkhormoner (corticosteroider) dæmper betændelsestilstande i mange væv, bl.a. i huden. ”Hvorfor ikke prøve at kombinere calcipotriol og betamethasonpropionat i ét produkt,” tænkte forskerne på LEO Pharma.

Ideen om at blande de to stoffer opstod allerede i 1990'erne, men der var et problem: De to stoffer kunne ikke blandes!

Calcipotriol er nemlig kun stabilt i et basisk miljø (med pH omkring 8), mens betamethasonpropionat kun er stabilt i et surt miljø (med pH omkring 4). En blanding af de to stoffer resulterer derfor i, at de nedbryder hinanden. Hvilket stof, der nedbrydes, afhænger af betingelserne. På fig. 9.10 og 9.11 ses nogle af nedbrydningsprodukterne.

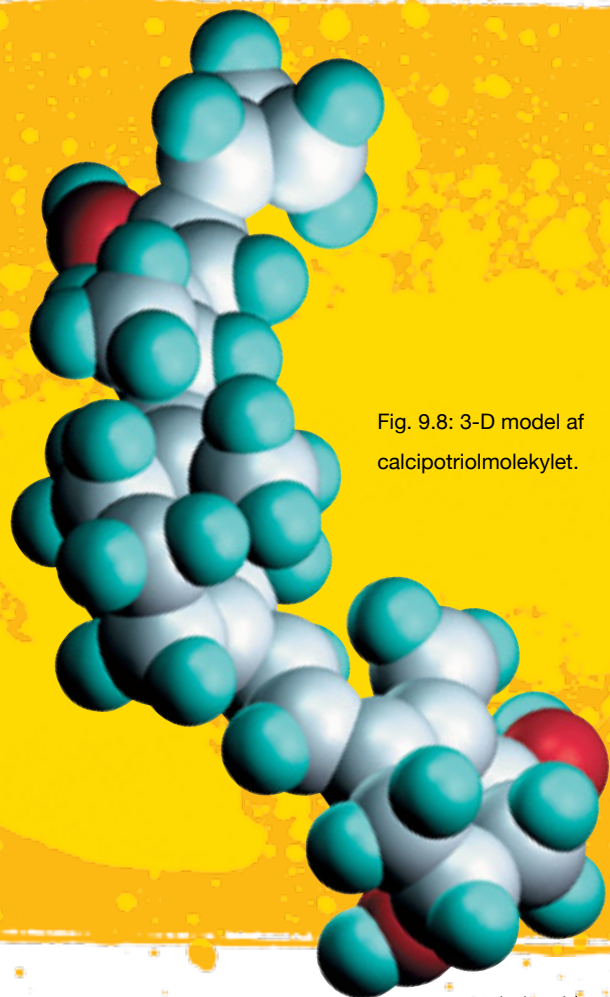


Fig. 9.8: 3-D model af calcipotriolmolekylet.

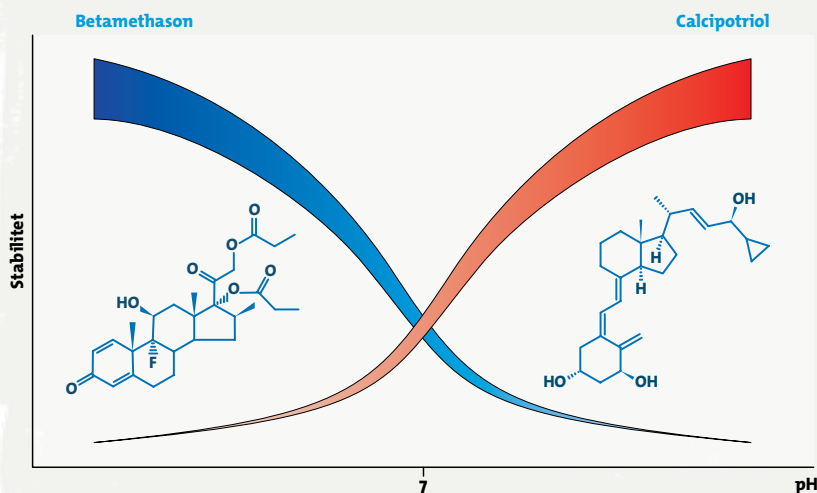


Fig. 9.9: Betamethasondipropionat og calcipotriol har forskellige pH-optima og kan derfor ikke umiddelbart blandes.

Pludselig en dag sidst i 1990'erne var der en af forskerne, der fik en lys idé: Vi blander stofferne i et vandfrit miljø og kommer dermed udenom problemet!

Det krævede en del eksperimenter. Fra det tidligere udviklede lægemiddel, baseret på calcipotriol, vidste man, at 1 gram færdigt lægemiddel kun skal indeholde 0,5 mikrogram calcipotriol for at virke optimalt. Derimod skulle et gram af lægemidlet indeholde meget mere betamethasondipropionat, nemlig 0,5 milligram, eftersom erfaringen viste, at kun en ringe

mængde af dette hormon absorberes af huden.

Det var en udfordring at få calcipotriol til at fordele sig jævnt og ensartet i hele produktet, hvis grundlag er vaseline og paraffinolie. Der skulle findes et opløsningsmiddel, der kunne opløse calcipotriol, så det kunne fordele sig jævnt i produktet. Samtidig skulle den færdige salve også kunne trænge ind i huden. Det fik en af forskerne til at tænke på stoffet Arlamol E (polyoxypropylen-15-stearyl-ether), som er kendt fra kosmetikindustrien. Arlamol E viste sig ikke blot at være et godt opløsningsmiddel, men det fik også en tilstrækkelig del af de virksomme stoffer i salven til at trænge igennem det forhornede lag.

Det tog forskerne på LEO Pharma fire-fem år at udvikle det vandfrie system, afprøve en række opløsningsmidler og opnå den rette koncentration af både aktive stoffer og hjælpestoffer. Herefter kunne undersøgelserne i dyr og mennesker gå i gang. De kliniske studier viste, at man med en enkelt daglig påsmøring af produktet kunne opnå en bedre virkning end med lægemidler indeholdende de enkelte aktive stoffer. I 2001 kom det nye lægemiddel på markedet.

For patienterne er det en stor fordel, at de kun behøver ét præparat frem for flere, og at de kan klare sig med en enkelt daglig påsmøring.

Fig. 9.10: Nedbrydningen af calcipotriol i surt miljø. Der sker en omlejring, fordi hydroxygruppen på carbonatom C-24 sidder i  $\alpha$ -position til dobbeltbindingen. I det ene nedbrydningsprodukt har dobbeltbindingen ændret placering, og i det andet produkt er hydroxygruppens steriske placering ændret.

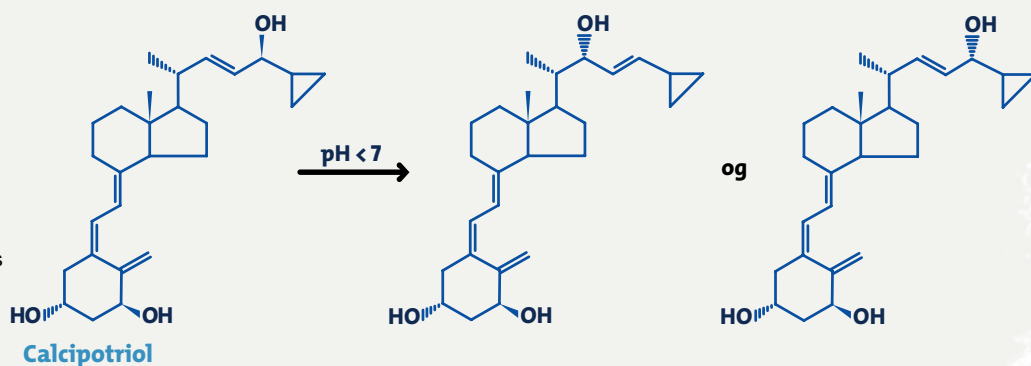


Fig. 9.11: Nedbrydningen af betamethasondipropionat i basisk miljø.

