

Psoriasisiskomorbiditet er mere end psoriasisarthritis

Amanda Kvist-Hansen¹, Hannah Kaiser¹, Lone Skov¹ & Peter Riis Hansen²

STATUSARTIKEL

1) Hud- og Allergi-afdelingen, Herlev og Gentofte Hospital
2) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V07170526

Psoriasis er af WHO anerkendt som en kronisk, systemisk, inflammatorisk sygdom, der ikke kun er begrænset til huden. Psoriasis ses hos 2-3% af befolkningen, og sygdommens sværhedsgrad bedømmes hyppigt ved Psoriasis Area and Severity Index (PASI), hvor man inddrager omfanget af involveret hud i fire områder (hoved, arme, truncus og ben) og graden af morfologiske forandringer (erytem, induration og skældannelse) [1]. Svær psoriasis defineres ofte ved PASI \geq 10, hvilket i Danmark ses hos 15-20% af patienterne og sædvanligvis kræver systemisk behandling [1, 2]. Især moderat til svær psoriasis er associeret til betydelig komorbiditet og øget mortalitet [1, 3]. Vi ønsker med denne artikel at give et kort overblik over sygdomme, der er associeret til psoriasis, og belyse den kliniske relevans heraf.

PATOFYSIOLOGI

Psoriasis opstår som følge af dysreguleret interaktion mellem innate og adaptive komponenter af immunsystemet og hudens celler hos genetisk disponerede personer [1]. Det innate immunsystem og keratinocytterne bidrager f.eks. med proinflammatoriske cytokin-kaskader, hvori der indgår bl.a. interferon- γ og - β , tumornekrosefaktor (TNF)- α samt interleukin (IL)-1 β og IL-6. De vigtigste tidlige signalveje i det adaptive immunsystem menes at involvere IL-23/IL-17-aksen, hvor IL-23 fra dendritiske celler fører til differentiering af Th-hjælper (Th)-celler til IL-17-producerende Th-17-celler. De præcise faktorer, der igangsætter disse processer, er endnu ukendte, men både det antimikrobielle peptid LL-37 og det melanocytdriverede protein

ADAMTSL5 er foreslået som antigener, der kan initiere udvikling af psoriasis, ligesom hudens mikrobiom kan spille en rolle [4, 5]. Effekten af de biologiske lægemidler, f.eks. antistoffer imod TNF eller IL-17, har revolutioneret behandlingen af psoriasis og understøtter vigtigheden af ovenstående signalveje [6].

Psoriasis er associeret til et bredt spektrum af sygdomme i stort set alle kroppens organsystemer, og det antages, at denne komorbiditet skyldes den kroniske systemiske inflammation med fælles inflammatoriske signalveje, genetiske træk og risikofaktorer mellem psoriasis og de enkelte følgesygdomme [3]. Det er inden for rammerne af denne artikel ikke muligt at beskrive alle de sygdomme, som er associeret til psoriasis, og vi har derfor valgt at fokusere på dem, der foreligger størst evidens for.

PSORIASISARTRITIS

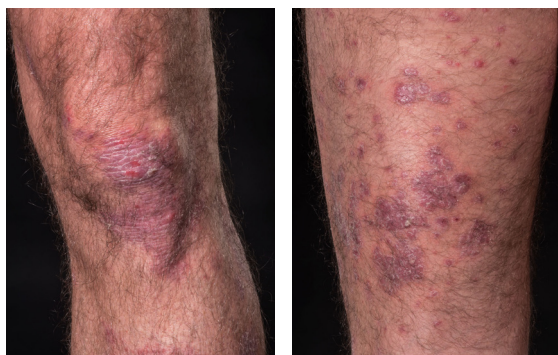
Det er velkendt, at der hos op til 30% af alle patienter med psoriasis udvikles psoriasisarthritis, og hos ca. 75% optræder hudmanifestationerne før ledsymptomerne. Psoriasisarthritis medfører nedbrydning af brusk og knogler, hvilket resulterer i destruktion af de angrebne led [7]. Man kan ved psoriasisarthritis formentlig mindske leddestruktionen ved tidlig diagnose og behandling, men det er bemærkelsesværdigt, at psoriasisarthritis ofte er underdiagnosticeret hos patienter med psoriasis [8]. I Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinjer (NKR) for psoriasis anbefales der derfor årlig screening for ledsymptomer hos patienter med psoriasis, bl.a. med forespørgsel om forekomst af rygsmerter og perifere ledsmerter [9].

KARDIOVASKULÆRE OG METABOLISKE SYGDOMME

Vi har tidligere i Ugeskrift for Læger redegjort for associationen mellem psoriasis og kardiovaskulær sygdom (CVD) [10]. Der er f.eks. i danske registerundersøgelser påvist øget risiko for myokardieinfarkt, apopleksi og kardiovaskulær død ved psoriasis, og hos patienter med svær psoriasis er risikoen på samme niveau som ved diabetes mellitus [11]. Der er også observeret en øget hyppighed af hjertesvigt, perifer arteriesygdom, dyb vnetrombose og lungeemboli hos patienter med psoriasis [12, 13]. I NKR for psoriasis anbefales derfor årlig klinisk vurdering af risikofaktorer for CVD med anvendelse af etablerede scoringsalgoritmer [9].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Psoriasis er en kronisk inflammatorisk sygdom, som forekommer hos 2-3% af befolkningen og har mange følgesygdomme (komorbiditet), især hos patienter med moderat til svær psoriasis.
- ▶ Komorbiditeten udgøres primært af psoriasisarthritis, hjerte-kar-sygdomme og kardiometaboliske lidelser f.eks. fedme, diabetes og hyperlipidæmi samt inflammatorisk tarmsygdom, kræftsygdomme, kroniske nyresygdomme og depression.
- ▶ Der findes nationale kliniske retningslinjer for patienter med psoriasis mhp. opsporing af hjerte-kar-sygdomme og psoriasisarthritis. Desuden bør man være opmærksom på symptomer, som kan føre til mistanke om den øvrige psoriasisassocierede komorbiditet.



Psoriasisplaque på et knæ.

Nummulate psoriasislesioner på bagsiden af et lår.

Psoriasis er associeret med øget risiko for anden komorbiditet med kendt betydning for CVD, f.eks. fedme, hypertension, hyperlipidæmi, diabetes og metabolisk syndrom [3, 14]. I flere studier har man således påvist, at fedme er en uafhængig risikofaktor for psoriasis, og at der foreligger en positiv sammenhæng mellem sværhedsgraden af fedme og psoriasis, ligesom man i en metaanalyse af fem kohortestudier fandt en relativ risiko på 1,27 (95% sikkerhedsgrænse (KI): 1,16-1,40) for udvikling af diabetes hos patienter med psoriasis [3]. Patienter med psoriasis bør på denne baggrund som minimum tilbydes individuel vejledning om kost, motion og vægttab samt screenes for diabetes iht. rekommandationerne for den generelle befolkning [15].

Diabetes og fedme er også risikofaktorer for udvikling af nonalkoholisk fedtlever (NAFLD), og der er fundet association mellem psoriasis og NAFLD. I en metaanalyse fra 2015 fandt man således øget risiko for NAFLD hos patienter med psoriasis, med oddsratio på 2,15 (KI: 1,57-2,94) [16]. Den forøgede risiko var til stede hos patienter med moderat til svær psoriasis og hos patienter, der samtidig havde psoriasisarthritis. NAFLD forekom hyppigere hos mænd end hos kvinder, og NAFLD forekom også hyppigere hos personer med fedme, type 2-diabetes, hypertension og metabolisk syndrom end hos personer uden disse morbiditeter [16]. Det er uklart, om psoriasis er en uafhængig risikofaktor for NAFLD, eller om associationen skyldes den øgede risiko for diabetes, fedme og metabolisk syndrom. Patienter med psoriasis synes at have et større alkoholforbrug end befolkningen som helhed, og der tilrådes grundig information om begrænsning af alkoholforbruget, især i forbindelse med systemisk behandling med methorexat og acitretin, som bør anvendes med forsigtighed hos patienter med psoriasis og NAFLD [15, 17].

INFLAMMATORISK TARMFYGDOM

Der er fundet øget forekomst af inflammatorisk tarmfygdom (IBD) hos patienter med psoriasis, ligesom psoriasis og IBD har genetiske og inflammatoriske meka-

nismer tilfælles [3, 18]. Især synes Crohns sygdom (CD) og i mindre grad colitis ulcerosa (UC) at være associeret til psoriasis, og f.eks. viste et stort dansk registerstudie incidensrateratioer på 1,94 (KI: 1,66-2,26) og 1,72 (KI: 1,56-1,90) for hhv. CD og UC hos patienter med psoriasis [19]. Man fandt desuden en højere incidens hos patienter med svær psoriasis og psoriasisarthritis, mens psoriasis hos kvinder kun synes at være associeret med CD og ikke UC [20]. Psoriasis og IBD behandles, især i sværere tilfælde, med biologiske lægemidler, hovedsageligt antistoffer rettet mod TNF og for psoriasis f.eks. også antistoffer rettet imod IL-17. Hos patienter med både psoriasis og CD kan antistoffer rettet mod IL-17 (secukinumab og ixekizumab) medføre forværring af CD, og man tilråder derfor forsigtighed ved brug af disse midler hos patienter med begge sygdomme, ligesom disse fund indikerer, at ikke alle signalveje ved psoriasis og CD er ens [15].

MALIGNITET

En metaanalyse fra 2013 viste, at risikoen for flere maligne sygdomme er øget hos patienter med psoriasis. Man fandt let øget risiko for cancer i de øvre dele af fordøjelses- og luftvejssystemet, leveren, pancreas og blæren, men i de fleste af studierne havde man ikke justeret for rygning og alkoholforbrug, og i de studier, hvor man havde, fandt man ikke øget risiko for ovennævnte kræftformer [21]. Der blev også beskrevet øget risiko for non-Hodgkin-lymfom, f.eks. kutant T-cellelymfom og nonmelanomhudkræft (NMSC), og lignende resultater er rapporteret i andre undersøgelser [22, 23]. Psoriasis er således blevet associeret med forskellige former for kræft, men det er uvist, om denne association kan tilskrives den kroniske systemiske inflammationstilstand med ledsagende svækkelse af immunapparatets overvågningsfunktion, den immunmodulerede behandling, som benyttes mod psoriasis (f.eks. methotrexat, ciclosporin og anti-TNF-antistoffer), eller livsstilsfaktorer knyttet til psoriasis. Patienter med psoriasis bør følge de nationale retningslinjer for en sund livsstil og screeningsprogrammer mhp. forebyggelse af kræft, ligesom man bør være opmærksom på risikoen for NMSC, især hos patienter som har været behandlet med lys- og klimaterapi [15].

KRONISK NYRESYGDOM

Svær psoriasis er fundet at være associeret til øget risiko for kronisk nyresygdom i to nyere populationsbaserede kohortestudier [24, 25]. I det ene studie var svær psoriasis en risikofaktor for at få kronisk nyresygdom hhv. terminal nyresygdom uafhængigt af traditionelle risikofaktorer som f.eks. alder, køn, CVD, diabetes og hyperlipidæmi med *hazard ratios* på 1,93 (KI: 1,79-7,46) hhv. 4,15 (KI: 1,70-10,11) for de to endepunkter [24]. I det andet studie fandt man lignede resultater ef-

ter yderligere justering for forbrug af ciclosporin, som har kendt nefrotoksicitet og bruges til behandling af svær psoriasis [25]. I et svensk studie fandt man tilsvarende hos patienter med psoriasis dobbelt så høj risiko for at dø af nyresygdom som hos raske kontrolpersoner [26]. Der tilrådes derfor opmærksomhed på nyrefunktionen ved jævnlig måling af nyretal hos patienter med svær psoriasis, og brug af nefrotoksisk medicin bør begrænses hos denne patientgruppe [15, 24, 25].

DEPRESSION

Psoriasis er associeret til såvel nedsat livskvalitet som øget risiko for depression, og i en metaanalyse fra 2014 fandt man f.eks., at patienter med psoriasis havde halvanden gang højere risiko for at få depressive symptomer, end raske personer havde, og at en ud af ti havde symptomer, som var forenelige med manifest depression [27]. Et dansk registerstudie viste ligeledes, at der blev udstedt flere nye recepter på antidepressiv medicin til patienter med psoriasis end til den generelle befolkning, men efter justering for komorbiditet (som var forøget ved psoriasis), var der ikke længere signifikant forskel på de to grupper [28]. Det tyder på, at den øgede forekomst af depression hos patienter med psoriasis i højere grad er relateret til de komorbide lidelser end til psoriasis alene. I andre studier har man ud over øget risiko for depression også påvist øget risiko for angst og suicidaladfærd [29]. Der tilrådes derfor opmærksomhed på depressive symptomer hos patienter med psoriasis, og ved mistanke om depression skal de naturligtvis udredes og behandles relevant [15, 27].

ANDEN KOMORBIDITET

Der er i litteraturen beskrevet en association mellem psoriasis og en række andre tilstande, f.eks. migræne, seksuel dysfunktion, multipel sklerose, uveitis, sarkoidose, kronisk obstruktiv lungesygdom, astma, svære infektioner, peptisk ulcus, pankreatitis, autoimmun hepatitis og søvnapnø, men disse associationer og en evt. uafhængig kausal rolle for psoriasis er foreløbig kun sparsomt belyst [3, 12, 30].

KONKLUSION

Psoriasis bør ikke udelukkende opfattes som en hudsygdom, men som en systemisk inflammatorisk sygdom med ekstensiv komorbiditet. Det er foreløbig uafklaret, om sammenhængen mellem psoriasis og de anførte lidelser er kausal, men systemisk inflammation kan være en patogenetisk fællesnævner. Klinisk kontrol af patienter med psoriasis, specielt svær psoriasis, kræver skærpet opmærksomhed på denne komorbiditet, og fremtidig forskning vil forhåbentlig bidrage til at mindske den øgede dødelighed hos patienter med svær psoriasis.

SUMMARY

Amanda Kvist-Hansen, Hannah Kaiser, Lone Skov & Peter Riis Hansen:

Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriatic arthritis

Ugeskr Læger 2018;180:V07170526

Psoriasis is a common chronic inflammatory disease which is associated with extensive comorbidity, including psoriatic arthritis, cardiovascular and cardiometabolic disease, inflammatory bowel disease, malignancy, chronic kidney disease and depression. Clinical guidelines have been developed to target some of these comorbid diseases in patients with psoriasis and should be used by the treating physician.

KORRESPONDANCE: Peter Riis Hansen. E-mail: prh@dadlnet.dk

ANTAGET: 25. september 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: LEO-Fondet for økonomisk støtte til forskningsprojektet Multiscale biology of cardiovascular risk in psoriasis

LITTERATUR

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386:983-94.
- Egebjerg A, Skov L, Gislason GH et al. Incidence and prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2017;97:808-12.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:377-90.
- Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:71-8.
- Arakawa A, Siewert K, Stöhr J et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med* 2015;212:2203-12.
- Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int* 2016;36:603-12.
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:957-70.
- Villani AP, Rouzard M, Sevrain M et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:242-8.
- National klinisk retningslinje for psoriasis. Sundhedsstyrelsen, 2016.
- Ahlehoff O, Gislason G, Lindhardsen J et al. Patienter med psoriasis har en øget risiko for hjerte-kar-sygdom. *Ugeskr Læger* 2012;174:1450-2.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:147-57.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol* 2013;149:1173-9.
- Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S et al. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *QJM An Int J Med* 2014;107:793-7.
- Miller IM, Skaaby T, Ellervik C et al. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013;169:1180-7.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:393-403.
- Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:656-62.
- Brenaut E, Horreau C, Pouplard C et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:30-5.
- Skozra N, Proietti I, Pampena R et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int* 2013;2013:983902.
- Egeberg A, Mallbris L, Warren RB et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2016;175:487-92.
- Li W-Q, Han J-L, Chan AT et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1200-5.

21. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:36-46.
22. Chiesa FZC, Shin DB, Ogdie Beatty A et al. The risk of cancer in patients with psoriasis. *JAMA Dermatol* 2016;152:282-290.
23. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-201.
24. Wan J, Wang S, Haynes K et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ* 2013;347:f5961-f5961.
25. Chi C-C, Wang J, Chen Y-F et al. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: a nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci* 2015;78:232-8.
26. Svedbom A, Dalén J, Mamolo C et al. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm Venereol* 2015;95:809-15.
27. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2014;134:1542-51.
28. Jensen P, Ahlehoff O, Egeberg A et al. Psoriasis and new-onset depression: a Danish nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol* 2016;96:39-42.
29. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146:891-5.
30. Egeberg A, Mallbris L, Gislason GH et al. Risk of multiple sclerosis in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Invest Dermatol* 2016;136:93-8.