

Institutt for klinisk medisin

Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom hos pasienter med psoriasisartritt

—

Eivind Lied

5. årsoppgave – profesjonsstudiet i medisin – juni 2016

Veileder: Gunnstein Bakland, førsteamanuensis

Innholdsfortegnelse

<i>Tabelliste</i>	<i>i</i>
Resymé	1
Introduksjon	1
<i>Formålet med oppgaven</i>	<i>1</i>
<i>Grunnleggende om psoriasisartritt</i>	<i>1</i>
Definisjon	<i>1</i>
Epidemiologi	<i>2</i>
Etiologi og patogenese	<i>2</i>
Klinisk bilde	<i>3</i>
Funn ved supplerende undersøkelser	<i>3</i>
Diagnose- og klassifikasjonskriterier	<i>4</i>
Behandlingsprinsipper	<i>5</i>
Metoder	6
<i>Litteraturgjennomgang</i>	<i>6</i>
<i>Gjennomgang av data fra Revmatologisk avdeling, UNN Tromsø</i>	<i>6</i>
Resultater	7
<i>Tabell 1 - Oppsummering av egne data</i>	<i>7</i>
<i>Røyking</i>	<i>7</i>
<i>Hypertensjon</i>	<i>8</i>
<i>Dyslipidemi</i>	<i>8</i>
<i>Tabell 2 - Lipidverdier i UNN- og HUNT-materialene</i>	<i>9</i>
<i>Overvekt</i>	<i>9</i>
<i>Diabetes mellitus</i>	<i>9</i>
Diskusjon	9
Referanser	12
Tabelliste	
<i>Tabell 1 - Oppsummering av egne data</i>	<i>7</i>
<i>Tabell 2 - Lipidverdier i UNN- og HUNT-materialene</i>	<i>9</i>

Resymé

Denne oppgaven omhandler risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom hos pasienter med psoriasisartritt. Oppgaven er basert både på en litteraturgjennomgang og vurdering av pasientdata fra Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. Hovedkonklusjonen er pasienter med psoriasisartritt generelt sett har noe høyere prevalens av tradisjonelle risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Våre egne pasientdata samsvarer med det som er funnet i andre studier. Det økte kardiovaskulære morbiditeten og mortaliteten kan imidlertid ikke forklares fullt ut av høyere risikofaktornivåer. En sentral hypotese er at høyere inflammatorisk belastning hos denne pasientgruppen bidrar til den økte sykkeligheten og dødeligheten. Til støtte for denne hypotesen er funn av at pasienter som *ikke* behandles med sykdomsmodifiserende legemidler, har høyere forekomst av kardiovaskulære hendelser. Det er avgjørende at den økte kardiovaskulære risikoen ved inflammatorisk leddsykdom gjøres bedre kjent også blant ikke-revmatologer, slik at man ved aktiv intervensjon kan bidra til å redusere risikoen.

Introduksjon

Formålet med oppgaven

Assosiasjonen mellom inflammatorisk leddsykdom og kardiovaskulær sykdom har vært kjent i en årrekke, og er best dokumentert for revmatoid artritt. Pasienter med inflammatorisk leddsykdom har økt prevalens, morbiditet og mortalitet knyttet til kardiovaskulær sykdom, samt også høyere nivå av risikofaktorer for slik sykdom. (1) Formålet med denne oppgaven har vært å se på hvilke risikofaktorer pasienter med én av disse inflammatoriske leddsykdommene, nemlig psoriasisartritt, har for å få kardiovaskulær sykdom. I denne oppgaven blir dette belyst både ved litteraturgjennomgang og ved vurdering av pasientdata fra Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. Oppgaven innledes imidlertid med en mer generell oppsummering av viktigste aspektene ved sykdommen psoriasisartritt.

Grunnleggende om psoriasisartritt

Definisjon

Assosiasjonen mellom hudsykdommen psoriasis og inflammatorisk leddsykdom har vært kjent i lang tid. I revmatologiens tidlige dager ble det debattert om dette representerte en separat sykdomstilstand, eller simpelthen koeksisterende psoriasis og revmatoid artritt. Først i 1964 ble psoriasisartritt anerkjent som en separat sykdomstilstand av American College of Rheumatology. Initialt ble tilstanden definert som en inflammatorisk artritt i nærvær av psoriasis, og vanligvis med

fravær av revmatoid faktor i serum. (2) Senere har man utviklet mer robuste klassifikasjonskriterier (3, 4) som det vil bli redegjort for senere i oppgaven.

Epidemiologi

Hudpsoriasis er en relativt vanlig sykdom med en prevalens på 1-3 %. Artrittsymptomer er angitt å forekomme hos 20-40 % av pasientene med psoriasis. (5) I en stor epidemiologisk studie fra Nord-Norge (6) fant Nossent & Gran en gjennomsnittlig årlig insidensrate for psoriasisartritt på 6,9 / 100 000 og en estimert punktprevalens på 127 / 100 000 for tidsrommet 1978 til 1996. En større internasjonal, systematisk gjennomgang fra 2008 (7) fant en nærmest identisk gjennomsnittlig insidensrate, men en noe høyere gjennomsnittlig prevalens på 180 / 100 000. I det nordnorske materialet var forekomsten 1,4 ganger høyere hos menn enn hos kvinner. Den gjennomsnittlige debutalderen for hudpsoriasis var 27,8 år, mens psoriasisartritt debuterte i gjennomsnitt ved 35 års alder. (6) Igjen stemmer dette godt overens med klassiske lærebøker som angir en den høyeste insidensraten i aldersgruppen 20-40 år. (2, 5) Juvenil psoriasisartritt er en anerkjent klinisk tilstand og blir stort sett ansett som en underkategori av juvenil idiopatisk artritt (JIA), men er angitt å være relativt sjeldent forekommende. (5)

Etiologi og patogenese

Den eksakte etiologien til psoriasisartritt er ennå ikke kjent. Som for de fleste andre autoimmune sykdommer antar man at både genetiske, immunologiske og miljømessige faktorer spiller en rolle. (8) I tvillingstudier er det vist en konkordanserate på 70 % hos monozygote tvillinger sammenlignet med 20 % hos dizygote, noe som indikerer en klar genetisk predisposisjon. Psoriasisartritt er assosiert med de humane leukocytantigenene (HLA) B38 og B39 (ved perifer artritt), DR4 (ved symmetrisk polyartritt) og B27 (ved spondylitt). (5) Den bakenforliggende mekanismen for assosiasjonen mellom visse typer HLA og psoriasisartritt er ikke fastlagt. HLA har en avgjørende rolle i den immunologiske responsen på ulike antigener (8), og det har vært knyttet mye interesse til en eventuell sammenheng med utløsende streptokokkinfeksjon, uten at sikre data foreligger. (5) Immunsystemets rolle i sykdommen illustreres aller tydeligst ved de inflammatoriske lesjonene i som finnes i synovia, og som kan være umulig å skille histologisk fra revmatoid artritt. I prøver av synovia og synovialvæske har man funnet økte verdier av en rekke proinflammatoriske cytokiner. Sammenlignet med revmatoid artritt ser man ved psoriasisartritt enda høyere nivåer av IL-1B, IL-2, IL-10, IFN-gamma og TNF-alfa. Sistnevnte er best kjent som et målmolekyl for TNF-alfa-hemmere, som pr. i dag er en av de viktigste medikamentgruppene ved uttalt leddaffeksjon av psoriasisartritt. (8)

Klinisk bilde

Det kliniske bildet ved psoriasisartritt er heterogent. Leddmanifestasjonene kan opptre i ulike mønstre som inkluderer oligoartritt, revmatoid artritt-lignende polyartikulær sykdom, utelukkende spondylartropati og arthritus mutilans. Disse mønstrene kan overlappe i ulike konstellasjoner hos ulike pasienter. (5) De kliniske tegnene som taler mest for psoriasisartritt, er oligoartikulær sykdom, typisk neglaffeksjon, entesitt og daktylitt. (2)

Hudpsoriasis debuterer som hovedregel før leddaffeksjonen, men trenger ikke være erkjent av pasienten selv. Det er derfor viktig å undersøke predileksjonssteder som albuer, knær, hodebunn, umbilicus og rima internates, i tillegg til negler. Likeledes er det viktig å kartlegge forekomsten av psoriasis og psoriasisartritt i nær familie. (2, 5)

Daktylitt defineres som hevelse av bløtvevene mellom MCP-/MTP- og IP-leddene, noe som fører til at en hel finger eller tå fremstår med diffus hevelse. (9) Daktylitt ses oftere i tær enn i fingre, og 4. tå er oftest affisert. Forekomsten av daktylitt inngår i diagnose- og klassifikasjonskriteriene for psoriasisartritt, og blir også ansett som en markør for generell sykdomsaktivitet. (2)

Entesitt defineres som betennelse sene-, ligament- og synoviafestene til ben. Predileksjonssteder er achillessenenen, plantarfasciene og bekkenligamentene. (9) Det har vært hevdet at entesitt kan være den primære patologiske lesjonen ved affeksjon både av columna og perifere ledd. (2)

Affeksjonen av columna ved psoriasisartritt har klinisk mange likhetstrekk med ankyloserende spondylitt. Ved bildediagnostisk fremstilling av columna er det imidlertid enkelte tegn som kan tale for psoriasisartritt: mindre grad av sakroiliitt, mindre grad av nydannelse av ben, større grad av paravertebral forbeining og morfologisk ulike syndesmofytter. (2, 9)

Funn ved supplerende undersøkelser

Det er ennå ikke identifisert noen pålitelig biomarkør for psoriasisartritt. Den generelle og uspesifikke inflammasjonsmarkøren C-reaktivt protein (CRP) er forhøyet bare hos ca. halvparten av pasientene. (2) Negativ revmatoid faktor (RF) i serum inngår i CASPAR-kriteriene som beskrevet under. (3) Positiv RF blir imidlertid påvist hos opptil 13 % av pasientene som ellers tilfredsstillende diagnosekriteriene. Anti-CCP, som blir ansett for å være en relativt spesifikk markør for revmatoid artritt, blir også påvist hos 8-16 % av pasientene med psoriasisartritt, og ser da ut til å være assosiert med mer aggressiv, erosiv leddsykdom. (9) Påvisning av HLA-B27-positivitet gir ingen støtte til diagnosen psoriasisartritt. Dersom det kliniske bildet ellers er forenlig med ankyloserende spondylitt, bør man imidlertid ved negativ HLA-B27 som kliniker lete enda grundigere etter tegn på underliggende psoriasis eller inflammatorisk tarmsykdom. (5)

Ved røntgenundersøkelser vil distribusjonen av leddforandringer som oftest svare til det kliniske bildet. (5) De viktigste radiologiske manifestasjonene ved psoriasisartritt er ledderosjoner, tap av bruskhøyde, benpåleiringer, osteolyse og ankylose, samt nydannelse av bein i relasjon til entesene. (2) Leddnær nydannelse av ben blir ansett som det aller mest spesifikke radiologiske tegnet på psoriasisartritt og inngår derfor i CASPAR-kriteriene. (3) Ved samme sykdomsvarighet er forandringene generelt mindre uttalte ved psoriasisartritt enn ved revmatoid artritt. (2)

Ved MR-undersøkelse av ledd vil synovitt opptre tilnærmet likt enten det skyldes psoriasisartritt eller revmatoid artritt. (2) Påvisning av perifer synovitt i kombinasjon med entesitt, daktylitt og/eller spondylitt vil imidlertid kunne tale for psoriasisartritt (eller annen spondylartropati). Benmargsødem, som er en velkjent MR-manifestasjon ved inflammatorisk leddsykdom, kan ved psoriasisartritt være særlig uttalt i leddnære områder. (9)

Ultralydundersøkelse av ledd og leddnære bløtvev er i dag ofte en integrert del av den revmatologiske undersøkelsen. Særlig ved vurdering av entesene blir ultralyd ansett som ekstremt nyttig og klart mer sensitiv for inflammasjonstegn enn tradisjonell klinisk undersøkelse. (2)

Diagnose- og klassifikasjonskriterier

Historisk har det eksistert flere diagnose- og klassifikasjonskriterier for psoriasisartritt. Pr. i dag er CASPAR-kriteriene (3) fra 2006 dominerende. Disse inkluderer de mest karakteristiske dermatologiske, kliniske og radiologiske manifestasjonene ved psoriasisartritt. Både sensitiviteten og spesifisiteten er vist å være høy, henholdsvis 91,4 % og 98,7 %. (3) Selv om de opprinnelig var tenkt som klassifikasjonskriterier for inklusjon i kliniske studier, anvendes de i dag også som diagnosekriterier, og det er noe evidens for denne bruken. (2) Det er viktig å understreke at kriteriene forutsetter at det er *påvist*, klinisk og/eller radiologisk, inflammatorisk leddsykdom. De er ikke validerte for screening av f.eks. pasienter med hudpsoriasis.

En norsk oversettelse av CASPAR-kriteriene er gjengitt her: (4)

Inflammatorisk leddsykdom (affeksjon av ledd, rygg og/eller enteser) med \geq tre poeng fra følgende fem kategorier:

- 1) Nåværende, tidligere eller familiær forekomst av **psoriasis** (hud)
- 2) Typisk **negledystrofi** ved aktuell undersøkelse
- 3) **Negativ revmatoid faktor (RF)** i serum
- 4) Nåværende eller tidligere **daktylitt**
- 5) Tegn på **leddnær nydannelse av ben** ved konvensjonell røntgen av hender eller føtter

Nåværende psoriasis gir ett poeng; de øvrige kategoriene gir ett poeng hver.

Behandlingsprinsipper

Som følge av at psoriasisartritt er en kompleks og heterogen sykdom, må også behandlingen tilpasses individuelt til hver pasient, avhengig av hvilke sykdomsmanifestasjoner som foreligger i hvilken alvorlighetsgrad. Ved uttalt hudaffeksjon er det ofte nødvendig med tverrfaglig samarbeid med hudlege for å kunne legge en optimal behandlingsstrategi. Det foreligger detaljerte algoritmer for behandling av ulike kliniske subgrupper, men jeg vil i denne sammenheng nøye meg med å gjengi de viktigste behandlingsmodalitetene som anvendes: (2)

- Intraartikulære steroidinjeksjoner benyttes ofte ved persisterende mono- eller oligoartikulær sykdom, ofte med god effekt, selv om evidensen er sparsom for slik behandling ved psoriasisartritt.
- Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har vært anbefalt som behandling i mange år. Ved mild sykdom kan de også brukes i monoterapi. Ved langtidsbehandling foreligger det en kjent risiko for både gastrointestinal, renal og kardiovaskulær toksisitet. Bivirkningsprofilen til de ulike NSAIDs varierer mellom ulike preparater og er i stor grad avhengig av COX-selektivitet. NSAIDs med stor grad av COX1-hemming er assosiert med gastrointestinale bivirkninger, mens NSAIDs med høy grad av COX2-selektivitet er assosiert med kardiovaskulære bivirkninger.
- Når intraartikulære steroidinjeksjoner og/eller NSAIDs ikke har tilstrekkelig effekt, eller ved mer utbredt sykdom, er neste trinn tradisjonelle sykdomsmodifiserende medikamenter som metotreksat, sulfasalazin og leflunomid. Felles for disse medikamentene er at randomiserte kontrollerte studier har vist høyst varierende effekt ved psoriasisartritt. Ciklosporin brukes ofte ved uttalt hudpsoriasis og er også vist å ha ved leddaffeksjon, særlig når det kombineres med metotreksat.
- Neste behandlingstrinn er såkalte TNF-alfa-hemmere. Etanercept var det første av disse medikamentene som ble undersøkt i en randomisert kontrollert studie ved psoriasisartritt, og man fant en imponerende sykdomsmodifiserende effekt sammenlignet med placebo. Det ble også vist at medikamentet bremser progresjonen av radiologiske forandringer over ett år. Senere har man vist effekt av flere andre TNF-alfa-hemmere, inkludert infliksimab, adalimumab, certolizumab og golimumab. Flere andre biologiske legemidler, særlig monoklonale antistoffer rettet mot andre proinflammatoriske cytokiner, er tatt i bruk de

seneste årene, og enda flere er under utprøving i kliniske studier.

- Revmakirurgiske intervensjoner som artrodeser var tidligere en viktig behandling ved langtkommen inflammatorisk leddsykdom, inkludert psoriasisartritt. Etter at man startet med mer aggressiv sykdomsmodifiserende behandling, og ikke minst etter innføringen av de biologiske legemidlene, har behovet for slik kirurgi blitt stadig mindre. I dag representerer revmakirurgiske intervensjoner ved psoriasisartritt hovedsakelig en "siste utvei" ved avansert sykdom i store ledd som hofter og knær. Det er verdt å merke seg at pasienter med psoriasisartritt har økere risiko for utvikling av både sår- og proteseinfeksjoner etter slik kirurgi. De kan også utvikle psoriasis i operasjonsarret som ledd i det velkjente Köbner-fenomenet.

Metoder

Litteraturgjennomgang

Prosjektet ble innledet med et litteratursøk i PubMed med MeSH-søkeordene "psoriatic arthritis" og "cardiovascular risk". Søket ble først gjennomført 9. juni 2015 og deretter gjentatt flere ganger, senest 25. mai 2016, for å fange opp nye artikler. Det ble ikke lagt inn noen tidsbegrensning i søket. Språklig ble det søket avgrenset til engelsk og skandinaviske språk, men samtlige treff var engelske artikler. Totalt ble det identifisert 38 artikler, hvorav 14 originalarbeider. Resten var systematiske litteraturgjennomganger, metaanalyser og kommentarartikler. Referanselistene til de identifiserte artiklene ble gjennomgått for å finne andre relevante kilder. De kildene som ble vurdert til å kunne belyse problemstillingen, ble så gjennomgått nøyere og inkludert i litteraturgjennomgangen. En del av artiklene omhandlet eksperimentelle modeller for risikomarkører, og disse ble ikke inkludert.

Gjennomgang av data fra Revmatologisk avdeling, UNN Tromsø

Den andre delen av prosjektet besto i å hente ut kvantitative data fra *Go Treat It (GTI)*, som er et støttesystem til den elektroniske pasientjournalen *DIPS*, ved Revmatologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. I uttrekket hentet man først ut alle registrerte pasienter med psoriasisartritt, til sammen 848 pasienter. Den første av disse pasientene ble registrert i datasystemet 27. august 2013, mens den siste ble registrert 12. mai 2015. De parameterne som ble trukket ut, var alder, kjønn, vekt, kroppsmasseindeks (BMI), røykestatus, lipidverdier og blodtrykk. Hos de pasientene som hadde flere målinger, ble kun den første inkludert. En relativt stor andel av pasientene i datamaterialet var ikke registrert med noen av disse parameterne og ble derfor ekskludert fra materialet. Hos et fåtall pasienter var det åpenbart feilregistrerte verdier, som f.eks.

tresifret BMI eller énsifret høyde, og disse ble også ekskludert. Til slutt satt man da igjen med 435 unike pasienter. Før undertegnede fikk tilgang til materialet ble det gjennomført en anonymisering av forskningssekretær, uten mulighet for tilbakeidentifisering. Denne delen av prosjektet ble sendt til REK-sekretariatet for vurdering, men ble vurdert ikke å være fremleggingspliktig ettersom anonymisering allerede var foretatt. Analyse av datamaterialet ble gjennomført i Microsoft® Excel for Mac, versjon 15. Initialt i prosjektet ble det vurdert å hente ut alders- og kjønnsmatchede kontrollpersoner fra *Tromsøundersøkelsen*, men dette ble vurdert å være for tids- og ressurskrevende for en 5. årsoppgave.

Resultater

Tabell 1 - Oppsummering av egne data

	n for den aktuelle parameteren	Resultat	Standardavvik (SD)
Kvinner, antall	435	259 (59,5 %)	-
Alder, gj. snitt	435	50,6	7,1
Vekt, gj. snitt (kg)	135	79,2	16,5
BMI, gj. snitt (kg/m²)	133	27,2	4,8
Nåværende røykere, antall	200	50 (25 %)	-
Totalkolesterol, gj. snitt (mmol/L)	393	5,41	1,09
LDL-kolesterol, gj. snitt (mmol/L)	390	3,49	0,95
HDL-kolesterol, gj. snitt (mmol/L)	392	1,58	0,49
Triglyserider, gj. snitt (mmol/L)	386	1,61	1,34
Systolisk blodtrykk, gj. snitt (mmHg)	393	129,6	15,7
Diastolisk blodtrykk, gj. snitt (mmHg)	393	81,1	10,5

Røyking

Røyking er en viktig, velkjent og ubestridt risikofaktor for kardiovaskulær sykdom. (1) Noe overraskende er det derfor at kun et fåtall av studiene om psoriasisartritt og kardiovaskulær risiko omtaler dette. (10-13) I to av studiene som sammenligner med en kontrollbefolkning, ses ingen statistisk signifikant høyere prevalens av røyking blant pasienter med psoriasisartritt. (10, 11) I en stor og fersk studie basert på data fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) (13) ses imidlertid en høyere prevalens av *daglig*røyking hos pasienter med psoriasisartritt (21 %) sammenlignet med kontrollgruppen (16,4 %), noe som er statistisk signifikant ($p = 0,02$). I vårt eget materiale ses en andel *nåværende* røykere på 25 %, men her skiller det ikke mellom dagligrøykere og "festrøykere".

Hypertensjon

En annen viktig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom, er hypertensjon. (1) De fleste studiene har lagt til grunn en definisjon av hypertensjon som systolisk blodtrykk > 140 og/eller diastolisk blodtrykk > 90, hvilket er i overensstemmelse med de nyeste europeiske retningslinjene (14) I de studiene hvor man har vurdert hypertensjon hos pasienter med psoriasisartritt (11-13, 15, 16), ser man en klart økt prevalens, opp mot 30 %. I en studie har man kontrollert for bruk av antihypertensiva, men selv da var hypertensjonsprevalensen signifikant høyere enn i kontrollgruppen. (11) En annen studie fant høyere prevalens av hypertensjon hos pasienter med psoriasisartritt sammenlignet med de som kun hadde hudpsoriasis. (16) I det nordtrønderske materialet (13) var forekomsten av hypertensjon signifikant høyere hos psoriasisartrittpasientene ($p = 0,01$), men sammenhengen ble svakere når man korrigerer for BMI ($p = 0,09$). En signifikant høyere andel av pasientene sto på antihypertensiv medikasjon ($p < 0,001$). I dette materialet var også det diastoliske blodtrykket signifikant forhøyet sammenlignet med kontrollbefolkningen ($p = 0,02$), mens det systoliske blodtrykket var nærmest identisk i de to gruppene. For begge parameterne er det imidlertid snakk om normotensive verdier. Dette er også tilfellet i vårt eget materiale.

Dyslipidemi

Dyslipidemi – definert som lavt HDL-kolesterol, høyt totalkolesterol, høyt LDL-kolesterol og/eller høye triglyserider – er assosiert med høyere risiko for kardiovaskulær sykdom i den generelle befolkningen. (1) Flere studier har vist økt prevalens av ulike former for dyslipidemi hos pasienter med psoriasisartritt (17) – både redusert HDL-kolesterol (11, 18, 19), redusert LDL-kolesterol (11, 18), økt LDL-kolesterol (19) og økte triglyserider (13, 19). Av lipidverdiene som ble bedømt artikkelen basert på HUNT-studien (13) var det bare triglyserider som var signifikant avvikende (høyere) sammenlignet med kontrollgruppen ($p = 0,01$). I vårt eget materiale ses nærmest identiske total- og LDL-kolesterolverdier hos psoriasisartrittpasientene som i den sistnevnte studien, mens HDL-kolesterolverdiene er høyere i Tromsø- enn i Nord-Trøndelag-materialet, og motsatt for triglyserider. I begge materialene, men særlig i UNN-dataene, er det imidlertid store standardavvik for triglyseridverdiene. Materialene er sammenlignet i tabellen under:

Tabell 2 - Lipidverdier i UNN- og HUNT-materialene

	PsA UNN	PsA HUNT (n = 338) Gulati, Semb (13)
Totalkolesterol, gj. snitt, mmol/L	5,41 (SD = 1,09), n = 393	5,54 (SD = 1,02)
LDL-kolesterol, gj. snitt, mmol/L	3,49 (SD = 0,95), n = 390	3,45 (SD = 0,94)
HDL-kolesterol, gj. snitt, mmol/L	1,58 (SD = 0,49), n = 392	1,31 (SD = 0,35)
Triglyserider, gj. snitt, mmol/L	1,61 (SD = 1,34), n = 386	1,77 (SD = 0,94)

PsA = psoriasisartritt, UNN = Universitetssykehuset Nord-Norge, HUNT = Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag

Overvekt

Høyde, vekt og derav BMI er også tatt med i flere av studiene om psoriasisartritt og kardiovaskulær risiko. Verdens helseorganisasjon og mange internasjonale fagmedisinske foreninger opererer med en definisjon av overvekt som BMI ≥ 25 kg/m², og fedme som BMI ≥ 30 kg/m². (20) Flere av de allerede siterte studiene (10, 11, 19) har vist en høyere forekomst av overvekt hos pasienter med psoriasisartritt enn i kontrollbefolkningen. Dette ble også vist den nordtrønderske studien, der gjennomsnittlig BMI hos psoriasisartrittpasientene (28,4 kg/m²) var signifikant høyere ($p < 0,001$) enn i kontrollbefolkningen (27,2 kg/m²). I vårt eget materiale finner vi en gjennomsnittlig BMI på 27,2 kg/m², som jo i intervallet for overvekt. Data for høyde og vekt manglet imidlertid for nesten to tredjedeler, noe som gjør at det er beheftet vesentlig usikkerhet ved dette akkurat dette gjennomsnittet.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er også en velkjent og viktig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom. Igjen er det slik at flere studier (10-12, 15) har vist en høyere forekomst av diabetes mellitus hos pasienter med psoriasisartritt sammenlignet med kontrollbefolkningene. I studien til Gulati og medarbeidere fra Nord-Trøndelag er det imidlertid ingen signifikant forskjell i forekomsten av diabetes mellitus mellom gruppene ($p = 0,16$). Kun én av disse studiene (15) skiller mellom diabetes mellitus type 1 og 2, hvor sistnevnte ellers blir forbundet med høyere kardiovaskulær risiko og blir ansett som en ekvivalent til etablert koronarsykdom. (21) Data for diabetesforekomst, fastende glukose eller HbA1c var dessverre ikke inkludert i vårt materiale.

Diskusjon

Oppsummert ser vi at de fleste tradisjonelle risikofaktorene for kardiovaskulær sykdom forekommer i større grad hos pasienter med psoriasisartritt enn i kontrollbefolkningene. Det varierer noe fra studie til studie hvilke risikofaktorer som har signifikant økt prevalens, men den samlede tendensen synes klar. Risikofaktornivåene i vårt materiale samsvarer i stor grad med den øvrige forskningen

som er gjort, og det synes særlig å være god overenstemmelse med det refererte materialet fra Nord-Trøndelag. (13) Styrken ved vårt materiale er at samtlige inkluderte pasienter har fått stilt diagnosen psoriasisartritt av revmatolog, mens studien til Gulati og medarbeidere er basert på egenrapportering. En klar styrke ved deres materiale er imidlertid en stor alders- og kjønnsjustert kontrollgruppe, noe vi mangler.

Det er vist at pasienter med psoriasisartritt har høyere standardisert mortalitetsrate, og at mesteparten av premature dødeligheten skyldes kardiovaskulær sykdom. Videre er det vist en høyere kardiovaskulær komorbiditet, som inkluderer iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, cerebrovaskulær sykdom og perifer karsykdom. Et viktig spørsmål er da om dette fullt ut kan forklares av økt prevalens av tradisjonelle risikofaktorer. Oppsummering av tilgjengelig forskning tyder imidlertid på at den økte kardiovaskulære morbiditeten og mortaliteten fortsatt er til stede når man korreterer for kjente risikofaktorer. (1, 17)

En sentral hypotese som søker å forklare dette, er at pasienter med psoriasisartritt og andre inflammatoriske leddsykdommer har et høyere nivå av generell inflammasjon (høyere inflammatorisk belastning), noe som igjen er vist å stimulere aterogenese i blodkar. (17) Til støtte for denne hypotesen er funn av at pasienter som *ikke* behandles med sykdomsmodifiserende legemidler, har høyere forekomst av kardiovaskulære hendelser. (17, 22) For TNF-alfa-hemmerne infliximab og onercept er det vist bedring av lipidprofilene etter oppstart av behandlingen. (23, 24) Dette demonstrerer den komplekse sammenhengen som kan foreligge mellom antiinflammatorisk behandling, aterogenese og tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer. Effekt av TNF-alfa-hemmere på andre risikofaktorer er foreløpig ikke vist i studier. (17)

For NSAIDs er forholdet til kardiovaskulær risiko mer komplekst. Som nevnt tidligere i oppgaven er NSAIDs, og særlig de med høy grad av COX-2-selektivitet, assosiert med økt kardiovaskulær risiko. Man tror at dette skyldes en protrombotisk effekt av COX-2-inhibisjon. Imidlertid er det viktig å huske på at NSAIDs ofte gir god smertelindring og dermed økt motilitet. Hvis det igjen resulterer i mer fysisk aktivitet, kan det tenkes at de protrombotiske effektene, i hvert fall til en viss grad, motvirkes. (1) Assosiasjonen mellom NSAIDs og kardiovaskulær risiko er vist å være mindre tydelig for pasienter med revmatoid artritt. (22) Når man samtidig vet at de fleste store studier av bivirkninger ved NSAIDs er gjort på artrosepasienter, kan man i hvert fall teoretisk tenke seg at den antiinflammatoriske effekten medfører at NSAIDs har en positiv – eller mindre negativ – innvirkning på kardiovaskulær risiko hos pasienter med *inflammatorisk* leddsykdom. Det er imidlertid metodisk utfordrende å studere denne assosiasjonen, da NSAIDs i svært mange land også er tilgjengelig uten resept, og forbruket hos artrittpasienter kan således være høyere enn reseptregistrene skulle tilsi. (13, 22) Blant revmatologer er det også kjent at store forpakninger med NSAIDs ikke bare blir

brukt av pasienten selv, men også av andre i husholdningen ettersom indikasjonene er såpass vide. Dette fenomenet kan naturlig nok bidra til en overestimering av det faktiske NSAIDs-forbruket.

Tilsvarende motsetningsfullt er forholdet mellom kortikosteroidbehandling og kardiovaskulær risiko. På den ene siden har kortikosteroider, særlig i høye doser over lengre tid, kjente negative virkninger på lipidprofil, glukosetoleranse, insulinresistens, blodtrykk og vektutvikling. (1, 2) På den andre siden er det kjent at kortikosteroider ved sin brede antiinflammatoriske virkning også kan redusere risikoen for aterosklerose og kardiovaskulær sykdom. Det er ikke usannsynlig at forholdet mellom positive og negative kardiovaskulære effekter først og fremst er et dosespørsmål. Den nåværende anbefalingen er derfor at man forsøker å bruke lavest mulig dose i kortest mulig tid, f.eks. mens man venter på at effekten av andre sykdomsmodifiserende medikamenter skal sette inn. (1)

I 2010 publiserte *European League Against Rheumatism (EULAR)* retningslinjer (1) for håndtering av kardiovaskulær risiko hos pasienter med revmatoid artritt og andre inflammatoriske leddsykdommer. I disse retningslinjene anbefaler de regelmessig kardiovaskulær risikoestimering hos pasienter med revmatoid artritt, og de anbefaler også at dette vurderes ved psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt. Nasjonale risikoskårer bør fortrinnsvis anvendes, sier de; alternativt kan man benytte *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*. Hos pasienter med revmatoid artritt med sykdomsvarighet > ti år, seropositivitet og/eller ekstraartikulære manifestasjoner (to av tre) anbefaler de at risikoskåren multipliseres med 1,5 for å få et mer presist estimat. I den første utgaven av retningslinjene ble presisert at dette kun burde gjøres ved revmatoid artritt. Når disse retningslinjene så ble oppdatert i 2015 (25), la man til grunn at den kardiovaskulære risikoen ved psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt var sammelignbar med revmatoid artritt. Den nåværende anbefalingen er derfor at individuell kardiovaskulær risikoestimering gjøres på samme måte ved alle disse tre inflammatoriske leddsykdommene.

Så vidt meg bekjent, er det ingen stor bevissthet blant ikke-revmatologer om den økte kardiovaskulære risikoen ved psoriasisartritt og andre inflammatoriske leddsykdommer. Foreliggende data tyder på at risikoøkningen kan være i samme størrelsesorden som det man ser ved diabetes mellitus type 2, hvor man ofte går tidlig og aggressivt inn med risikomodifiserende medikamentell behandling med bl.a. statiner og antihypertensiva. Fastlegene er i stor grad involvert i behandlingen av pasienter med revmatisk sykdom, og de har også omfattende erfaring i kardiovaskulær risikoestimering og håndtering av forhøyet risiko. Slik jeg ser det, er det derfor vesentlig at sammenhengen mellom inflammatorisk leddsykdom og kardiovaskulær risiko gjøres mer kjent for fastleger og andre ikke-revmatologer. Det foreligger gode og klare retningslinjer for hvordan den økte risikoen bør håndteres. (1) Revmatologene har selvsagt også en viktig rolle når det gjelder å komme med anbefalinger om risikomodifisering hos den enkelte pasient. Ettersom det

er vist at sykdomsmodifiserende medikamentell behandling tenderer til å redusere den kardiovaskulære risikoen, er det viktig at den nåværende trenden med tidlig henvisning og tidlig behandlingsstart ved inflammatorisk leddsykdom fortsetter.

Referanser

1. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(2):325-31.
2. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis. 2015. In: *Oxford textbook of rheumatology* [Internet]. Oxford: Oxford University Press. 4th ed. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/>.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.
4. Stray H. Psoriasisartritt (PsA) Haugesund: Haugesund sanitetsforenings revmatismesykehus; 2016 [Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/245555/Psoriasisartritt.pdf>].
5. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis, other spondyloarthritides, and related conditions. 2010. In: *Oxford Textbook of Medicine* [Internet]. Oxford: Oxford University Press. 5th ed. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/>.
6. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2009;38(4):251-5.
7. Alamanos Y, Voulgari PV, Drossos AA. Incidence and Prevalence of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(7):1354-8.
8. Gladman D, Ritchlin C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. 2014. In: UpToDatecom [Internet]. Waltham, MA, USA. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
9. Gladman DD, Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. 2016. In: UpToDatecom [Internet]. Waltham, MA, USA. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
10. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.36(4):203-9.
11. Tam L-S, Tomlinson B, Chu TT-W, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology*. 2008;47(5):718-23.
12. Zisman D, Eder L, Elias M, et al. Clinical and demographic characteristics of patients with psoriatic arthritis in northern Israel. *Rheumatology International*. 2012;32(3):595-600.
13. Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):819-24.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Pressure*. 2014;23(1):3-16.
15. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(11):2167-72.

16. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(12):1729-35.
17. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJL, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(2):211-6.
18. Jones SM, Harris CPD, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(11):904-9.
19. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(2):195-202.
20. Bray GA. Obesity in adults: Etiology and natural history. 2016. In: UpToDatecom [Internet]. Waltham, MA, USA. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
21. Nesto RW. Prevalence of and risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus. 2014. In: UpToDatecom [Internet]. Waltham, MA, USA. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
22. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(2):326-32.
23. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(12):2440-6.
24. Sattar N, Crompton P, Cherry L, et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(3):831-9.
25. Nurmohamed M. SP0033 Eular Recommendation Update on Cardiovascular Disease in RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(Suppl 2):9.