

VETENSKAP REB



ReumaBulletinen

SVENSK REUMATOLOGISK FÖRENING

NUMMER 117 • 2/2017



www.svenskreumatologi.se



ReumaBulletinen RB VETENSKAP

ReumaBulletinen är Svensk Reumatologisk Förenings tidskrift och utkommer med sju nummer per år

Ansvarig utgivare

Cecilia Carlens
Reumatologiska Kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm
Tel: 070-737 5390
cecilia.carlens@karolinska.se

Redaktörer

Jon Lampa
Docent, överläkare
Reumatologiska kliniken
Karolinska Universitetssj
171 76 Stockholm
jon.lampa@karolinska.se

Christopher Sjöwall
Docent, universitetsöverläkare
IKE, avd f Reumatologi
Hälsouniversitetet
581 85 Linköping
Tel: 010-1032416
christopher.sjowall@liu.se

Lena Björkman
MD, PhD, överläkare.
Avdelningen för reumatologi
inflammationsforskning
Box 480, 40530 Göteborg
lena.bjorkman@rheuma.gu.se

Carl Turesson
Professor, överläkare
Sektionen för Reumatologi
Skånes Universitetssjukhus
205 02 Malmö
carl.turesson@med.lu.se

Produktion

Mediahuset i Göteborg AB
Marieholmsgatan 10C
415 02 Göteborg
www.mediahuset.se
Tel 031-707 19 30

Annonser

Dan Johansson
dan@mediahuset.se

Layout

Eva-Lotta Emilsdotter
lotta@mediahuset.se

Omslagsbild

Fotolia

Tryck

Åkessons - GPC Tryck
Emmaboda · Växjö

Utgivningsplan 2017

| Nummer | Manusstopp | Utgivning |
|-------------------|--------------|-------------|
| Nr 1 RB | 1 februari | 2 mars |
| Nr 2 RB Vetenskap | 15 mars | 13 april |
| Nr 3 RB | 25 april | 26 maj |
| Nr 4 RB | 5 juni | 30 juni |
| Nr 5 RB | 22 september | 25 oktober |
| Nr 6 RB Vetenskap | 10 oktober | 15 november |
| Nr 7 RB | 10 november | 14 december |

Innehåll • 2/2017

- 3** Redaktören har ordet
- 4** Cutting edge
- 9** Katedern
- 15** Samsjuklighet vid psoriasisartrit
Är det något att bry sig om?
- 19** Psoriasis - en hudsjukdom med många ansikten
- 21** Utveckling av psoriasisartrit hos patienter
med hudpsoriasis
- 24** Psoriasis - en komplex immunmedierad sjukdom
- 26** Treating Psoriatic Arthritis -
an interesting sea to navigate
- 28** Avhandlingar
- 31** Unik donation
- 32** ReumaKalender



Välkomna till vårnumret av RB Vetenskap!

Det kan inte ha undgått någon att mycket händer i världen och i vården nu. Vi har genomgått en höst med maktskifte i USA, och oro på många områden, inte minst inom hälsovård och forskning. Våra amerikanska kollegor är uppenbart bekymrade över möjligheterna att bedriva framåtdrivande vetenskap och har startat ett världsomspännande upprop, "March for Science". I detta sammanhang kan man knappast överdriva vikten av att fortsätta främja kunskap baserad på gedigen forskning!

I ljuset av detta kastar vi oss in i det aktuella numret av RBV, som har ett fokus på psoriasisartrit (PsA). Denna heterogena sjukdom ger ofta många utmaningar både avseende diagnostik, differentialdiagnostik och behandlingsstrategier. När övergår t ex sjukdomen från enbart hudpsoriasis till artropati? Finns det en subklinisk fas av artritsjukdomen? Detta behandlas i en sammanfattning av en nyligen publicerad studie, och vi har även bjudit in hudläkare från två universitetskliniker för att ge en översikt och fördjupning av hudsjukdo-

men psoriasis. De gemensamma faktorerna inom symptomatologi, diagnostik och behandling mellan hud- och ledsjukdom är intressanta och fascinerande. Här illustreras även behovet av mer samarbete mellan hud- och reumaspecialiteterna, där vi kan lära mycket av varandra. Gemensamma diskussionsrunder, seminarier och förenklade remissvägar är exempel på åtgärder för att förbättra interaktionen, men detta kan givetvis utvecklas vidare efter lokala förutsättningar. En annan fråga, där vi också har nytta av inter-specialitetssamarbete, är samsjuklighet vid PsA, vilket är ett i många avseenden otillräckligt klarlagt område, och behandlas i en särskild artikel i detta nummer. Vi belyser även modern farmakologisk behandling vid PsA, som under de senaste åren på allvar klivit in i den biologiska eran. Vid sidan av etablerade antireumatika finns flera, på olika sätt specifikt inriktade nyare läkemedel, som visat god effekt på olika sjukdomsmanifestationer både vid PsA och hudpsoriasis. Samtidigt saknas i många avseenden prediktorer för respons, och vissa typer av PsA karakteriseras också av utveckling av kroniska, svårbehandlade smärttillstånd.

Ett är säkert; Det behövs mer klinisk och mekanistisk forskning för att förbättra tidig diagnostik av PsA/psoriasis samt prediktorer för vilken behandlingsstrategi som bäst hjälper varje patient. Här har svensk reumatologi viktiga framtida utmaningar.

Tillsammans med övriga redaktionen önskar jag trevlig läsning!

Jon Lampa
Redaktör

Redaktörer för RBV



Jon Lampa



Lena Björkman



Carl Turesson



Christopher Sjöwall

Importance of early diagnosis and tailored treatment

Early diagnosis has been associated with improved long-term outcomes in psoriatic arthritis (PsA) and strategies to identify patients earlier have been tested. Clinical studies have highlighted the involvement of multiple domains in PsA including arthritis, enthesitis, dactylitis, skin/nail disease and axial involvement. Assessment of these domains can aid the selection of appropriate treatment and monitor effectiveness. Finally there is increasing interest in treatment strategy in PsA supporting the concept of treating to a predefined target to improve patient outcomes.

In 1964 psoriatic arthritis (PsA) was recognized as a separate disease by the American Rheumatism Association and it is now included as a member of the spondyloarthritis spectrum.(1) PsA was initially defined by Moll and Wright as ‘an inflammatory arthritis in the presence of psoriasis with a usual absence of rheumatoid factor’(2).

Importance of early diagnosis in PsA

Although PsA is still thought to have less radiographic damage than rheumatoid arthritis (RA), registry data have confirmed the potential destructive and progressive nature of the disease⁴. Despite this recognition and the availability of therapies, identification and timely commencement

of treatment are still not optimal. This is in part because of significant delays in diagnosis for the majority of patients(7). A delay in diagnosis of over 12 months has been shown to be a predictor of poorer function at eight years(8) and a further study in Ireland showed that delay in diagnoses of 6 and 12 months could impact on the subsequent risk of joint damage and functional disability(9).

Optimising referral for possible PsA

The vast majority of patients develop psoriasis prior to development of PsA, often up to ten years of disease(10). Therefore potential identification of PsA patients could be performed by dermatologists and also primary care physicians. For these health care professionals, the key question is whether patients have a form of inflammatory arthritis rather than osteoarthritis (OA) or mechanical joint pain. For this situation, there has been significant work on patient completed screening questionnaires that can help to identify those with PsA. The current UK NICE guidance for the management of psoriasis suggests that the PEST questionnaire(12) should be used within an annual evaluation of patients with psoriasis(13).

Differential diagnosis in rheumatology

Psoriatic arthritis is a heterogeneous condition with musculoskeletal involvement

including arthritis, enthesitis, dactylitis and axial involvement as well as potential skin and nail disease. Different patterns of involvement of PsA can mimic different inflammatory arthritides.

For the rheumatologist, a patient presents with inflammatory arthritis and the differential diagnosis can include rheumatoid arthritis (RA), crystal arthropathies and other inflammatory arthritides. Whilst designed and validated specifically as classification criteria, the CASPAR criteria include a number of features typical of PsA such as psoriasis, nail disease, dactylitis and negative serology. Notably these criteria contain the elements of the original Moll and Wright criteria but also allow classification as PsA in the absence of current psoriasis. In this context, and given that 10-15% of patients develop arthritis prior to psoriasis, one additional issue is the potential presence of PsA sine psoriasis. In these cases patients do not have psoriasis and may never develop it.

Monitoring and assessing disease activity

The different manifestations of PsA mean that a number of assessments are required to fully assess disease activity in this disease. The more variable and oligoarticular arthritis of PsA is not well identified using the DAS28(16). It is recommended that a full 68/66 joint count is performed.

Beyond arthritis, assessment of key entheses such as the Achilles tendon and lateral epicondyles as well as examination for dactylitis in the fingers and toes are important. Patients should be questioned about back pain and if there is a suggestion of inflammatory back pain, this should be investigated.

Whilst rheumatologists are not required to make a full assessment of skin and nail disease, an ability to quantify these, for example using a psoriasis area and severity index (PASI) or body surface area (BSA), can help with accurate assessment and management of patients.

Pharmaceutical therapy

New treatment recommendations for PsA were updated in 2015 by both the European League Against Rheumatism (EULAR)(17) and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)(18). Both of these recommen-

| Features | PsA | RA |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Number of joints involved | 30-50% with oligoarthritis | Predominant polyarthritis |
| Joint involvement | Any joint including DIPJs | Usually DIP sparing |
| Enthesitis | Typical, clinically present in 60-80% | Not typical |
| Dactylitis | Present in 30% | Not typical |
| Axial involvement | Axial SpA phenotype | Erosive cervical disease |
| Skin/nail disease | Psoriasis in 80%, nail disease in 60% | Background population risk or lower |
| Serology | Usually RF and CCP negative | Usually RF and/or CCP positive |
| Typical radiographic changes | Periosteal new bone formation | Erosion and osteopenia |

Table 1 – Differentiating RA and PsA

datations are based on systematic literature reviews of the evidence and both suggest a similar “step up” approach to therapy. This approach uses therapies sequentially starting with simple therapies such as non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain or topical therapies for psoriasis, followed by single disease modifying drugs (DMARDs), most commonly methotrexate, then combinations of standard DMARDs, and finally biologic drugs if patients fail to respond to the previous treatments.

In the initial stages, corticosteroids are also used to settle inflammatory disease rapidly, often given as intra-articular (IA) or intra-muscular (IM) injections. There is observational evidence of benefit in a longitudinal database with 41% of joints improved at three months, although 33% of these relapsed within 12 months(19).

Methotrexate remains the most commonly used first line DMARD therapy despite controversies about its effectiveness in PsA. The Methotrexate in PsA (MIPA) trial is the only powered placebo-controlled trial to assess methotrexate in PsA and did not achieve the primary outcome(20). However there were methodological flaws with this paper including slow recruitment, low target doses of methotrexate and a high drop out rate (21). Supplementary online data does suggest there was an effect in the polyarticular group(20). Observational data from the tight control of PsA (TICOPA) study found an ACR20 of 40% at 12 weeks with methotrexate(22). Sulfasalazine has been the subject of a number of studies culminating in a Cochrane review in 200x23. This confirmed a significant effect against placebo but the effect size was small. The use of leflunomide is supported by a single placebo controlled RCT of 190 patients(24) but does not appear to be used commonly in clinical practice. This is partly due to the concern about toxicity and tolerability but also because it was licensed shortly before the TNF inhibitors, known to be more effective in PsA.

TNF inhibitors were the first licenced biologics in PsA and are now commonly used in clinical practice. There are five TNF inhibitors approved for use for PsA: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab and infliximab; biosimilars are also now available for infliximab and etanercept. These are most commonly used as second line therapies after standard DMARDs. These drugs have been shown to have similar levels of significant benefit on arthritis, psoriasis, enthesitis and dactylitis(26-31). All five of these TNF inhibitors have also been shown to retard radiographic damage in the placebo-controlled trials. Although it is recognised that drug survival on TNF inhibitors does



fall over time, registry studies have shown efficacy with second and third line TNF inhibitors supporting the possibility of switching in PsA(33).

In recent years, new biologics with alternative modes of action have also been

“A number of new therapies are in development for both psoriasis and PsA”

tested in PsA. Ustekinumab, an IL-12/23 inhibitor is used commonly for psoriasis due to excellent efficacy results and has been shown to be effective in PsA against placebo in terms of arthritis, skin, enthesitis and dactylitis manifestations(33). Despite the fact that there is no head to head study, it is felt to be slightly less effective than TNF inhibitors for musculoskeletal manifestations despite being superior for skin disease.

A number of new therapies that target the Th17 pathway are in development for both psoriasis and PsA. The first of these to become available is secukinumab, a monoclonal antibody to IL-17A. This has excellent efficacy in skin psoriasis having shown superiority to both etanercept³⁴ and ustekinumab(35). Secukinumab has also been shown to have good responses

in PsA(36-37) although there is no head to head study with other biologics. A second IL-17A inhibitor, ixekizumab has also reported good responses in PsA with similar efficacy outcomes to an internal adalimumab control arm(38). In contrast, brodalumab, which targets the IL-17 receptor, has been delayed due to safety concerns (there were reported events of suicidal ideation in development). Despite a lack of true head to head data, it is felt that the efficacy of these IL-17 inhibitors is similar to that of TNF inhibitors for musculoskeletal manifestations. More recently, there are a number of IL-23 inhibitors who are starting to show trial efficacy for psoriasis and PsA. Another new therapy available for PsA is apremilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor. This drug is given orally in contrast to all of the other newer therapies and has a good safety profile. Its efficacy results seem lower than the biologics, particularly for higher levels of response(39). However its safety profile, with no regular blood monitoring required, has meant that it has been popular. Studies are also ongoing with a number of janus kinase inhibitors which have shown early promising results for both skin and musculoskeletal disease in PsA.

Therapeutic strategies

Despite increasing evidence for newer therapies in PsA, there is very little evidence to guide how these therapies should be used. ➤

The newest data for treatment strategy in PsA is from the Tight Control of PsA (TICOPA) trial. The study recruited patients with early PsA who were randomised 1:1 to receive either tight control or standard care. The tight control patients were reviewed every 4 weeks and their treatment was escalated to achieve MDA using a step up approach of single disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD), combinations of DMARDs and finally biological therapies. The standard care patients were seen every 12 weeks and were treated with no set protocol(40). The TICOPA study confirmed a significant benefit with tight control in terms of peripheral arthritis, skin disease and patient reported outcomes(41). As a result of this study, the first recommendation of the updated 2015 EULAR Recommendations for the management of PsA is that “treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, minimal/low disease activity, by regular monitoring and appropriate adjustment of therapy”(17). However further research is needed to allow the tailoring of drug therapies within the treatment regime, depending on phenotype and disease severity at presentation.

Multidisciplinary care

Like all patients with inflammatory arthritis, PsA patients require input from the multidisciplinary rheumatology team. In addition to rheumatologists, the larger healthcare team including specialist nurses, physiotherapists, occupational therapists, podiatrists and other health care professionals can optimise care for patients.

Alongside rheumatology, the most obvious speciality involved in the care of PsA is dermatology. A number of centres world wide now run combined clinics, an approach which is favoured by patients(14). By the nature of spondyloarthritis (SpA), patients with PsA often require multispecialty care. Along with the rest of the SpA spectrum, PsA can be associated with uveitis and inflammatory bowel disease.

The other key comorbidity in PsA is the higher cardiovascular risk significantly contributed to by the high risk of metabolic syndrome. It has been found that 40% of PsA patients fulfil the diagnosis for metabolic syndrome(15) and the effective management of this alongside their PsA is key to minimising morbidity and mortality.

Conclusions

Psoriatic arthritis is a complex heterogeneous disorder in which significant progress has been made in pathogenesis, assessment and treatment. The multifaceted nature of the disease is a challenge to physicians caring for patients and often requires a multidisciplinary approach. Rheumatolo-

gists are in a prime position to co-ordinate this care and so provide better outcomes. This and other questions will drive the research agenda.



Laura C Coates

NIHR Clinician Scientist, MBChB, MRCP (UK), PhD
Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

Philip S Helliwell

Senior Lecturer, FRCP, DM PhD
Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, UK and Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK
p.helliwell@leeds.ac.uk

References

1. Helliwell PS, Wright V. Psoriatic arthritis: clinical features. In: Rheumatology (Klippel JH, Dieppe PA, eds). London: Mosby. 1998; 6.21.1-6.8.
2. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Seminars in Arthritis & Rheumatism 1973; 3: 55-78.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73.
4. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. Quarterly Journal of Medicine 1987; 62: 127-41.
5. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of Disability and Quality of Life in Rheumatoid and Psoriatic Arthritis. Journal of Rheumatology 2001; 28: 1842-6.
6. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. Jama 2006; 296: 1735-41.
7. Coates LC, Savage L, Waxman R et al. Comparison of screening questionnaires to identify psoriatic arthritis in a primary care population: a cross sectional study. Br J Dermatol 2016.
8. Tillett W, Jadon D, Shaddick G et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2013; 72: 1358-61.
9. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2014.
10. Wilson FC, Icen M, Crowson CS et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. Arthritis Rheum 2009; 61: 233-9.



Psoriasisartrit - en artritsjukdom att ta på allvar

Psoriasisartrit (PsA) är en av de vanligaste artritsjukdomarna. De flesta har en tidigare psoriasis i huden, men ledsjukdomen kan även föregå hudsjukdomen. PsA kan i vissa fall endast ge en mild led- och muskelsmärta, medan andra patienter drabbas av artriter och destruktiv ledsjukdom som mycket liknar RA. Diagnostiken vid psoriasisartrit bygger till största delen på klinisk undersökning, och det finns inga diagnostiska laboratorieprover.

Det senaste decenniet har fokus riktats mer mot att patienter med psoriasis och samtidiga ledbesvär ska bedömas av reumatolog, och en bättre kartläggning av svårighetsgraden i sjukdomen har påbörjats. Man har dels identifierat bättre markörer för svårare, destruktiv sjukdom samt även uppmärksammat den stora morbiditet som entesiter och utveckling av kronisk smärta kan innebära hos många patienter med PsA.



Prevalens och klassificering

De flesta prevalenssiffror på psoriasisartrit är osäkra, och detta beror sannolikt dels på att klassifikationskriterier länge saknats, dels att mörkertalet för diagnosen är stort eftersom många patienter med psoriasis inte påtalar eller undersöks med tanke på ledsmärta. Prevalensen för hudsjukdomen psoriasis är cirka 2 % av befolkningen, och i olika studier har mellan 5 och 40 % av dessa patienter någon form av ledbesvär (1). Incidensen av psoriasisartrit är 3-6/100 000 invånare och sjukdomen drabbar män och kvinnor lika ofta. Medelåldern för insjuknande ligger mellan 30-55 år. Dessutom är sjukdomen mycket heterogen i sitt uttryck. Symptomen kan utgöras av allt från dominans av spinalt engagemang med entesiter och sakroiliit till psoriasis mutilans, en destruerande småledsartrit som kan ge omfattande funktionspåverkan. Miljöfaktorer som associerats med utveckling av PsA innefattar framförallt infektioner, tunga lyft, rökning och tidigare skador. Vanligen indelas psoriasisartrit i fem subtyper, där den vanligaste är den mono- och oligoartikulära formen (ca 50%). Därefter följer den polyartikulära (25%), spondartritliknande, DIP-ledsdominerande och ovanligast, men också ofta mest höginflammatorisk, artritliknande (2-4%), se klassifikationskriterier enligt CASPAR (2)

(tabell 1). Senare års kartläggningar har visat att PsA generellt är en svårare artritsjukdom än vad man tidigare uppfattat. Under många år var sjukdomen underdiagnostiserad och ofta underbehandlad, vilket då medförde funktionspåverkan hos många patienter. Erosioner är vanliga, och enligt

”Under många år var PsA underdiagnostiserad och ofta underbehandlad”

en studie från Irland utvecklar över 45 procent av PsA patienter åtminstone en benerosion efter 2 års duration (3). Över hälften av PsA patienter utvecklar fem eller fler deformerade leder och felställningar (4). PsA kan således i många fall vara en progressiv sjukdom, och leda till uttalad fysisk, social och psykologisk påverkan om inte behandling insätts tidigt.

Symptom och klinisk bild

Symptomatologin vid PsA är mycket varierad och en grundlig klinisk undersökning är av största vikt, och kan i vissa fall vara avgörande för tidig diagnostik och förbättrad prognos, då labfynd ofta saknas eller kan

vara missvisande. Viktigt att notera vid undersökning och ledstatus är att synovit vanligen inte är lika uttalad som vid RA, och att även ömhet över leden är mer diskret. Här finns också en potential för optimerad diagnostik och prognostik med hjälp av muskuloskeletalt ultraljud och dopplerundersökning, som också kan visualisera entesiter/tenosynoviter. Undersökaren bör också lägga vikt vid hudstatus, nagelförändringar, eventuell daktylit, ryggundersökning samt göra noggrann kartläggning över eventuella smärtor/ömheter över sen- och muskelfästen. Den mono- och oligoartikulära formen av psoriasisartrit drabbar främst män, och är den vanligaste formen av sjukdomen. Även om majoriteten av patienter med psoriasisartrit har oligoartikulärt mönster vid sjukdomsdebut utvecklar en hög andel av dessa patienter senare ytterligare ledengagemang. Symmetrisk polyartrit involverar småleder i händer och fötter, har en kvinnlig dominans och är den form som mest liknar RA, med även utveckling av erosiva ledförändringar.

Det är ovanligt att spondartrit är enda manifestation av psoriasisartrit, men som delfenomen är axiella ryggbesvär vanliga vid PsA och förekommer enligt vissa undersökningar hos mellan 20-40% av fallen, och upp till 51% vid långtidsuppföljning. Sakroiliit kan vara uni- eller bilateral, och

i den senare gruppen finns en koppling även till HLAB27 positivitet. Generellt har psoriasisassocierad spondartrit en bättre prognos vad gäller långtidsutveckling av inskränkt ryggrörlighet än AS. DIP-leder kan involveras vid alla former av psoriasisartrit och utgör ett distinkt kliniskt fynd. Den predomanta DIP-ledsformen av sjukdomen är framförallt associerad med daktylit och nageldestruktioner. Arthritis mutilans är en leddestruktiv form med kvinnlig dominans där förstörd ledfunktion leder till sublaxationer och ställvis uttalade felställningar i fingerleder. Denna form har även associerats med samtidig sakroiliit.

Nagelförändringar

Det finns en klar koppling mellan nagelförändringar och psoriasisartrit (ca 60-80 % vid PsA jämfört med 20-40% vid endast hudpsoriasis), och nagelförändringar kommer ofta tidigare än ledsymptomen. Typiskt är punktata förändringar, hyperkeratos och onykolys (figur 1). Nagelförändringar dominerar framförallt i DIP-ledsformen av psoriasisartrit.

Daktylit

Daktylit (figur 2) som innebär en komplett svullnad av en hel finger eller tå, är en markör för svårare sjukdom med ökad risk för radiologisk led-destruktion. Daktylit är vanligt vid psoriasisartrit och förekommer någon gång under sjukdomen hos upp till hälften av patienterna (5).

Entesiter

Inflammationer i sen- och muskelfästen ger rörelse- och belastningsrelaterade smärtor och är mycket vanliga vid psoriasisartrit av alla former. Vanligaste lokaliseringarna är achilles-senan, laterala epicondylen, plantar fascian, patella, och kostokondralla leder. Smärtan försämras av rörelse och kan vara mycket svårbehandlad, t. ex. vid axelsmärta. Här krävs ofta kombinerad rörelseträning i program med sjukgymnast liksom perioder av behandling med NSAID.

Röntgenologiska fynd

Röntgenologiska fynd i småleder varierar mellan subtyperna av sjukdomen. Karakteristiskt är osteolys med s. k. pencil-in-cup utseende vid arthritis mutilans (figur 3), samt ofta även erosiva förändringar vid DIP-leder och proliferativa bennybildningar, framförallt lokaliserade till metakarpalben och mellanfotsben. Spinala radiologiska förändringar liknar AS, men är ofta mindre uttalade, och sakroiliit kan ofta vara endast unilateral.

Diagnostik och prognos

Inte sällan ställs reumatologer inför diagnostiska utmaningar där det kan handla om



Figur 1a. Nagelförändringar vid PsA. Onykolys



Figur 1b. Daktylit som innebär en komplett svullnad av en hel finger eller tå, är en markör för svårare sjukdom med ökad risk för radiologisk led-destruktion.

patienter med asymmetriska ledsymptom och inga uppenbara psoriasisutslag. Hos ca en fjärdedel av patienter med senare diagnos på PsA kommer artriten först eller samtidigt som psoriasis i huden. Patienten kan vara omedveten om psoriasis, som kan vara beläget på gömda platser, t ex perianalt, samt i detta stadium vara intermittent uppträdande. En utförlig anamnes är viktig, med noggrann kartläggning av familjehistoria och tidigare hudutslag. Det finns inga laboratorieprover som stöder diagnosen, men RF och ACPA är vanligen negativa vilket också ingår som ett klassifikationskriterium. Inflammationsprover kan vara antingen lätt förhöjda eller normala, särskilt i den oligoartikulära formen av psoriasisartrit. De kliniska tecken av hudpsoriasis som framförallt associerar med PsA är daktylit, nagelengagemang och skalp-psoriasis (6). Det finns för övrigt ingen tydlig association mellan svårighetsgrad av hudpsoriasis och utveckling eller grad av aktivitet i PsA (7).

Fördröjd behandling associerar med sämre långtids-prognos. Således ökar t ex risken för erosioner med 4 gånger vid fördröjd behandling > 6 månader (8). Svenska studier med uppföljning upp till fem år har påvisat högre risk för röntgenologisk progression hos män och hos patienter med hög sjukdomsaktivitet vid diagnos, alternativt daktylit (9). Faktorer som associerade med bättre långtidsprognos, mätt med remission och minimal sjukdomsaktivitet efter fem år, var manligt kön (endast klinisk förbättring), kort symptom-duration och god funktionsförmåga vid diagnos (10).

Behandling

Då den kliniska bilden och grad av besvär skiljer sig mycket mellan olika typer av psoriasisartrit är individualiserad behandling ofta tillämplig. Det har dock på senare år snarare uppmärksammats att många patienter trots tecken på dålig prognos har underbehandlats, så steget till att använda antireumatiska läkemedel bör inte vara



Figur 2. Röntgenologiska fynd i småleder varierar mellan subtyperna av sjukdomen. Karakteristiskt är osteolys med s. k. pencil-in-cup utseende (höger bild) vid arthritis mutilans, samt ofta även erosiva förändringar vid DIP-leder och proliferativa bennybildningar, framförallt lokaliserade till metakarpalben och mellanfotsben.

långt, och remisser från primärvården vid tidig sjukdom bör efterfrågas på samma sätt som vid RA. Vid svikt på NSAID eller redan vid debut prognostiskt ogynnsamma markörer övervägs antireumatisk behandling. Den senare inkluderar juvenil debut, uttalad hudpsoriasis, polyartikulär typ av sjukdom, daktylit och hög inflammatorisk aktivitet. I första hand väljs metotrexat, som vanligen ges i veckodosering, liksom vid RA. Vid svikt av metotrexat rekommenderas antingen ett annat konventionellt preparat, såsom salazopyrin, leflunomid, eller, om hög inflammatorisk aktivitet alternativt uttalade entesitbesvär, kombination med en TNF-hämmare, som visat god effekt även på entesiter i ett flertal studier. Liksom vid RA är screening för latent tbc och hepatit obligatorisk, då dessa infektioner kan blossa upp i samband med behandling. Svensk Reumatologisk Förenings riktlinjer från 2017 rekommenderar en behandlingstrappa som efter behandlingssvikt på TNF-blockad innefattar IL-17 hämmare. Dessa läkemedel har också visat mycket goda effekter på hudpsoriasis. Lite

senare i behandlingsstegen återfinns IL-12/IL-23 hämmare och apremilast, som är andrahands-alternativ för behandling av PsA.

Symptomatisk behandling av PsA inkluderar NSAID som med fördel kombineras med kortisoninjektioner i inflammerade leder eller entesiter vid behov. Sjukdomens natur gör att vid behovsbehandling ofta blir att föredra med en grund i fysisk aktivitet och belastnings- och smärtförebyggande träning. Då flera former av psoriasisartrit endast drabbar ett begränsat antal leder, och ofta asymmetriskt, kan enbart behandling med intraartikulära steroidinjektioner ofta vara effektivt för att återställa funktionspåverkan, t. ex. av en knäledsartrit. Lokala kortisoninjektioner i entesiter har snabb effekt och kan vara avgörande för att snabbt förbättra funktionen i t. ex. en drabbad axel. Genom guidning av ultraljud kan resultatet optimeras, då man då kan detektera exakt lokalisering för inflammationen. Kortisoninjektionen bör kombineras med information om vikten av fysisk träning och undvikandet av felbelastning av drabbad muskulatur. Perorala steroider, särskilt i högre doser, bör användas med försiktighet vid psoriasisartrit. Vid hudpsoriasis har högdos kortison associerats med s. k. rebound-fenomen, som gravt försämrar sjukdomen, och detta kan även ske vid artrit. Vid uttalad inflammation i leder kan dock en låg-måttlig dos användas för att brygga över tills effekten av insatt antireumatisk medicin går i kraft, följt av mycket långsam nedtrappning. I den icke-farmakologiska behandlingen poängteras träning i

alla former, och hjälper till att bygga upp ledstabiliserande muskulatur, öka muskelgenomblödningen, vilket verkar smärthämmande samt förbättrar koordination. En sjukgymnastisk bedömning vid sjukdomsdebut bör även innefatta analys av smärtmönster inte minst för att förebygga utveckling av kroniska entesiter.



Jon Lampa

Docent, överläkare
Reumatologiska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
jon.lampa@karolinska.se

Referenser

1. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729-35.
2. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
3. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O.

4. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):379-94.
5. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, Group CS. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):113-7.
6. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-9.
7. Busquets-Perez N, Rodriguez-Moreno J, Gomez-Vaquero C, Nolla-Sole JM. Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clin Rheumatol.* 2012;31(1):139-43.
8. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1045-50.
9. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year Followup: Substantial Radiographic Progression Mainly in Men with High Disease Activity and Development of Dactylitis. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2110-7.
10. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):407-13.



Samsjuklighet vid psoriasisartrit

Är det något att bry sig om?

De senaste åren har kunskap och medvetenhet om samsjuklighet (s.k. komorbiditet) vid reumatiska sjukdomar ökat. Flertalet av de reumatologiska sjukdomarna har visat sig ha en ökad risk för att utveckla olika former av komorbiditeter.

Det är känt sedan länge att förekomsten av lymfom är ökad vid reumatoid artrit (RA), och under de senaste åren har allt mer fokus riktats mot kardiovaskulär komorbiditet. Framför allt har en klart ökad risk kunnat visas vid RA och systemisk lupus erythematosus (SLE) (1-4). Även för patienter med kutan psoriasis (Pso) har ökad förekomst komorbiditeter visats, men sambandet är inte lika tydligt för psoriasisartrit (PsA).

En gemensam nämnare för utveckling av komorbiditet har varit att den ökade risken visats hos patienter med hög inflammatorisk aktivitet och stort systemengagemang. Vid PsA är systemengagemang vanligen inte lika omfattande som vid RA eller SLE och sjukdomen kan vara aktiv, och i hög grad funktionsinskränkande, utan mätbara inflammatoriska laboratorieparametrar som SR och/eller CRP. PsA kan uttrycka sig på flera olika sätt och den sjukdomsform som framför allt ger systemiskt engagemang är polyartrit. Mono-/oligoartrit, och inte minst entesit utan andra manifestationer, ger sällan inflammatoriskt mätbara parametrar.

Kardiovaskulär komorbiditet

När det gäller PsA är studierna relativt få, studiematerialen är ofta små och data är inte lika övertygande som vid RA. Flera av studierna har primärt studerat patienter med psoriasis (Pso) där PsA-patienter har ingått som subpopulation. För patienter med Pso är resultaten mer övertygande och det finns visat ökad förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer (övervikt, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemi) och hjärtkärlsjuklighet (5). Psoriasis och PsA skiljer sig åt, inte minst finns genetiska skillnader, vilket innebär att man inte automatiskt kan överföra resultat från studier på Pso- till PsA-patienter. T.ex. är HLA-Cw6 associerad till hudpsoriasis, men inte till PsA och flera av övriga HLA-haplotyper ses associerad med PsA (HLA-B27, HLA-Bw38, HLA DR4, HLA DR7) (6).

Studierna vid PsA och kardiovaskulär

morbiditet och mortalitet är lite mer spretiga och delvis motsägande. Flera studier visar på ökad risk för morbiditet och mortalitet i hjärtkärlsjukdom (7-10). Eder och medarbetare visade att det hos PsA-patienter fanns en association mellan kardiovaskulära händelser och traditionella riskfaktorer (hypertoni, diabetes) samt inflammatoriska aktivitet mätt som förhöjd SR hos kvinnor och daktylit (11). Andra studier har visat att patienter med PsA har mer subklinisk arterioskleros jämfört med kontroller (12), ökad arteriell kärlstyvhet (13), samt en association mellan arteriell kärlstyvhet och kumulativ inflammatorisk sjukdomsburda (14). I en meta-analys

”Patienter med PsA har mer subklinisk arterioskleros”

från 2015 visas även att PsA-patienter med ökad karotis intima-media förtjockning uppvisade högre frekvens av karotisplock och lägre flödes-medierad dilatation jämfört med kontroller (15). En alldeles nyligen publicerad studie visar på en ökad förekomst av diabetes mellitus bland PsA-patienter, jämfört med kontroller, i en befolkning i Ontario, Kanada (16).

Ökad mortalitet har i vissa studier visats hos patienter med PsA, förträdesvis vid svår sjukdom, laboratoriemässig inflammatorisk aktivitet mätt som förhöjd SR och tidiga tecken på radiologiska förändringar (7, 17-18). I andra studier har man inte kunnat konfirmera dessa resultat (19-21), och i en meta-analys från 2013 konstaterar Miller och medarbetare (22) att resultaten delvis är motsägande och att heterogeniteten bland studierna gör det svårt att tolka resultaten. Psoriasisartritdiagnos kan ställas på olika sätt och vid studier av PsA är det viktigt att patienternas sjukdomsuttryck är kända eftersom det påverkar studieresultatet.

För att om möjligt bättre förstå sambandet mellan PsA och kardiovaskulär samsjuklighet har vi undersökt mortalitet, dödsorsak och incidens av akut kardiovaskulär händelse (CVE, dvs myokardinfarkt [MI] och/eller stroke) i en kohort av patienter med PsA vid Reumatologiska

kliniken i Västerbotten jämfört med normalbefolkningen i Västerbottens län (23). Datauttag gjordes från Dödsorsaksregistret samt Slutenvårdsregistret.

I studien inkluderades 464 patienter med PsA (234 män, 230 kvinnor). Alla hade diagnosticerats av reumatolog vid kliniken under tiden 1995-2005 och diagnosen verifierades innan inklusion. Patienterna följdes sedan till 2010 (CVE) respektive 2011 (mortalitet) med avseende på sjukdomskaraktäristika, sjukdomsaktivitet, antireumatisk behandling, sjukdomsprogress och traditionella riskfaktorer.

Under studietiden avled 44 patienter (25 män, 19 kvinnor). Standardized mortality rate ratio (SMR) för total dödlighet var 1.22 (95% CI 0.89-1.63). Den vanligaste dödsorsaken var sjukdom i cirkulationsorganen (n=21), därefter malignitet (n=14), en patient avled i lungsjukdom och 8 av övriga orsaker. SMR för dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar var 1,64 (CI 95% 1.02-2.52). PsA-populationen visade det sig att de patienter som dog hade längre duration av Pso, men ej av PsA (p=0.002), högre sjukdomsaktivitet över tid (p<0.001) mätt som DAI, ett aktivitetsindex som utvecklats för bedömning av sjukdomsaktivitet för RA-patienter, fler patienter kortisonbehandlades (p=0.028), fler patienter hade destruktiv sjukdom (p=0.021) och axial sjukdom (p=0.006) men färre behandlades med NSAID (p=0.014). Det fanns ingen skillnad i behandling med syntetiska eller biologiska DMARDs

När axial sjukdomsmanifestation analyserades ytterligare fann vi att det var axial sjukdom i kombination med perifer ledsjukdom som stod för den ökade risken. Högre andel patienter med kombinerad axial och perifer sjukdom avled jämfört med patienter med enbart perifer sjukdom (27% vs 7.2%, OR 3.65, 95% CI 1.70-7.86). Ingen skillnad fanns vid jämförelse mellan enbart axial och enbart perifer sjukdomsbild (9.1% vs 7.2%, OR 1.28 95% CI 0.37-4.48). Även här kvarstod sjukdomsaktivitet över tid (OR 1.99, 95% CI 1.41-2.80) som signifikant associerad med död justerat för ålder och kön.

Totalt 29 patienter fick MI eller stroke under studietiden. Standardized incidence rate (SIR) var 0.60 (95% CI 0.40-0.68). Reduktionen sågs för män men inte för kvinnor. Patienter som fick CVE var signifikant äldre (p<0.001), och hade kortare

sjukdomsduration jämför med patienter som ej fick CVE ($p=0.004$). Signifikant färre patienter hade behandlats med NSAID ($p<0.001$), fler patienter hade hypertoni ($p<0.001$), hyperlipidemi ($p=0.019$) och/eller diabetes ($p=0.008$).

Vid multipel regression analys med ovanstående variabler, justerat för ålder, kvarstod kortare PsA-duration och färre med NSAID-behandling som prediktor för CVE.

I studien kunde vi visa en ökad dödlighet i kardiovaskulär sjukdom men inte ökad sjuklighet i form av MI eller stroke hos patienter med PsA. Studien konfirmerar att högre sjukdomsborða förefaller ha betydelse, åtminstone mätt som sjukdomsaktivitet över tid och kombination av axial och perifer sjukdom. Däremot kunde vi inte konfirmera ökad sjuklighet i kardiovaskulär sjukdom. Det är dock inte så många händelser och studiepopulationen är liten för den här typen av studier. Dock är patienterna väl bedömda utifrån sjukdomsmanifestationer och sjukdomsprogress.

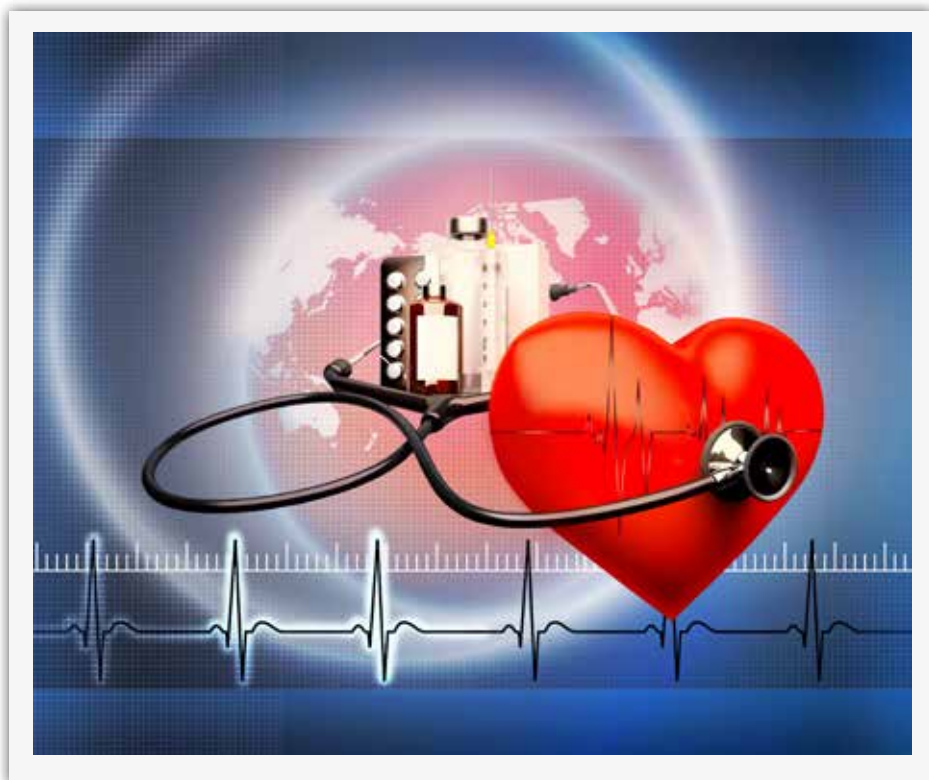
Annat komorbiditet

Det finns också beskrivet annat komorbiditet vid PsA. I en studie från 2001 påvisades en lätt njurpåverkan vid PsA med mätbar sjukdomsaktivitet i form av förhöjd SR (24). Även om lungsjukdom oftare associeras med RA så finns även en ökad förekomst hos patienter med PsA liksom vid ankyloserande spondylit. Mest allvarligt är interstiell lungsjukdom, men även infektioner av olika slag finns beskrivet (25).

Inflammatorisk tarmsjukdom finns i ökad omfattning i hela spondylartritgruppen och subklinisk inflammation i tarmen förekommer (26). Ett par av de förklaringsmodeller som studerats under senare tid är t ex störd sammansättningen av tarmens bakterieflora (27-28) eller ökat uttryck av interleukiner, som t.ex. IL-9 (29).

Andra beskrivna komorbiditeter är t.ex. förekomst av avaskulär nekros (30), eller psykisk åkomma, speciellt depression, som är beskriven vid PsA, liksom för patienter med Pso (31).

Ökad risk för non-Hodgkins lymfom vid RA är sedan tidigare känd och det har också visats sig associerat till inflammatorisk aktivitet. I en studie av Hellgren et al (32) kunde man inte visa att lymfom var associerad med PsA på samma sätt. Mortalitet i maligna sjukdomar men det är ännu för tidigt att dra långtgående slutsatser. I en nyligen presenterad studie jämfördes 217 patienter med PsA med 434 ålders- och könsmatchade kontroller och man fann att malignitet samt i bröstcancer var förhöjd (hazard ratio (HR) 1.64; 95 % CI 1.03-2.61 respektive (HR 3.59; 95 % CI 1.22-10.61) (33).



Sammanfattning

Mycket stöd finns för att komorbiditet förekommer vid psoriasisartrit men sambanden är inte helt klara och resultaten inte helt entydiga. Fler studier behövs för att konfirmera de resultat som kommit fram så här långt. Det förefaller dock ganska tydligt att hög sjukdomsborða spelar en betydande roll för utvecklingen av komorbiditet och att noggrann undersökning av patienterna är viktig för att kunna ge stöd och råd till den enskilde.



Gerd-Marie Alenius
Överläkare

Reumatologiska kliniken Västerbotten
Norrlands Universitetssjukhus
gerdmarie.alenius@vll.se

Referenser

- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebowitz MG; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for Screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-42.

- Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:211-16.
- Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, Bitterman H, Feld J, Rimar D, Rosner I. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008;35:877-82.
- Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2015;47:346-53.
- Miller M, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1014-24.
- Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, Alenius GM. Disease Activity and Increased Risk of cardiovascular death among patients with psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:2155-61.
- Alenius GM, Stegmayr BG, Rantapää-Dahlqvist S. Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:271-4.
- Kelly C, Iqbal K, Iman-Gutierrez L, Evans P, Manchegowda K. Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Rheumatol* 2016;30:870-88.
- Breban M. Gut microbiota and inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine* 2016;83:645-9.
- Chiu HY, Wang IT, Huang WF, Tsai YW, Shiu MN, Tsai TF. Increased risk of avascular necrosis in patients with psoriatic disease: A nationwide population-based matched cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016 dec 13 pii: S0190-9622(16)31042-8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.001 [Epub ahead of print].
- Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL. Malignancy incidence in patients with psoriatic arthritis: a comparison cohort-based incidence study. *Clin Rheumatol* 2016;35:2603-7.

(fullständig referenslista kan erhållas av författaren)

Psoriasis - en hudsjukdom med många ansikten

Psoriasis betraktades tidigare av dermatologer som en sjukdom som drabbade i övrigt friska individer. Ny forskning visar en tydligt ökad risk för hjärt-kärlsjukdom vilket har påskyndat ett förändrat omhändertagande.

Psoriasis är en vanlig sjukdom, i Skandinavien är prevalensen ca 2-3 %. Den är lika vanlig hos män som hos kvinnor. Hälften av fallen debuterar före 30 års ålder, men sjukdomen kan uppstå i alla åldrar. Vanliga utlösande orsaker är streptokockinfektion i halsen eller långvarig, svår stress. Långvarig remission är vanligt.

Patogenetiska mekanismer

Psoriasis är en immunologiskt medierad inflammatorisk sjukdom med en stark genetisk predisposition [1]. Den kännetecknas av hyperproliferation av epidermis och ett beständigt inflammatoriskt infiltrat. Psoriasis betraktas numera som en T-cellsmediert sjukdom baserat på de terapeutiska effekter man fann av T-cellsdämpande läkemedel, såsom ciklosporin. Aktivering av antigenpresenterande celler leder till en T-cellsmediert ökad frisättning av Th1 och Th17 cytokiner och tillväxtfaktorer som leder till den karakteristiska hyperproliferation och den ofullständiga differentieringen i epidermis. Nybildningen av epitel är kraftigt ökad; en basalcell når hudytan på 4 dagar mot normalt 30–50. IL-23 produceras av dendritiska celler och keratinocyter och stimulerar Th17 celler, vilket uppfattas som en viktig drivkraft i den psoriatiska inflammationen. Th17 cellen i sin tur producerar många av de cytokiner som kännetecknar psoriasishuden, bland andra IL-17 och IL-22 som bidrar till att vidmakthålla den inflammatoriska processen. Psoriasis kännetecknas också av en ökad angiogenes med förändrade kapillärer som uppvisar ökad permeabilitet.

Ett flertal stora genetiska genome wide association studies (GWAS) har genomförts under de senaste åren. En nyligen publicerad metastudie inbegriper 15000 psoriasispatienter och 27000 kontroller, varmed antalet lokaliserade regioner för association nu uppgår till 63 [2]. Många av dessa gener är involverade i innate immunitet medan andra visar en koppling till adaptiv immunitet (IL12B och IL23R) och bekräftar därmed immunologiska studier. Intressant nog har många också visat en

genetisk association vid andra inflammatoriska sjukdomar, såsom reumatoid artrit och ulcerös colit. Påfallande få av dessa föreslagna gener är strikt hudspecifika. En serologisk association till HLA-C fann man redan på 60-talet, detta samband har mycket starkt kunnat bekräftas i de genetiska studierna. I själva verket står HLA-C för en mycket stor del av den genetiska komponenten vid psoriasis, många av de andra generna innebär endast en låg riskökning. Eftersom HLA-C kodar för en receptor som presenterar antigen för CD8 positiva T-celler, har det bedrivits intensiva studier för att försöka hitta ett antigen. Först i december 2015 publicerades en studie som visade att T celler i psoriasis reglerar specifikt på ett melanocytärt protein, ADAMTSL5, som alltså föreslås som ett autoantigen som driver den inflammatoriska processen [3]. I de GWAS studier

**”Psoriasis
förekommer hos
2-3% av befolkningen”**

nämnda tidigare har man även funnit belegg för att psoriasis och psoriasisartrit delar många genetiska associationer, men att flera gener har visat sig vara specifikt associerade till bara det ena tillståndet [4].

Histopatologi

Histologiskt ses *mikroabscesser* (små härddar med neutrofila leukocyter i parakeratosen). Parakeratosen och avsaknad av stratum granulosum är en konsekvens av den ofullständiga förhorningen och fjällbildningen. Kärlen i dermis är vidgade, vilket förklarar att psoriasis är lättblödande. Vid fall när psoriasis är svår att ställa kliniskt, är det tyvärr ofta svårt för patologen också att ställa diagnos.

Klinisk presentation

De vanligaste efflorescenserna vid psoriasis är skarpt avgränsade *plaques* med tjock, stearinglänsande fjällning, som döljer ett starkt erytem i huden. Ett psoriasis-plaque uppkommer genom utbredning eller konfluens av *papler*. Psoriasisens sjukdomens uttryck varierar ofta mellan familjemedlemmar men kan också variera hos samma individ över livet. Intensiteten i sjukdomen

brukar minska med ökande ålder. Ofta är klådan i huden mycket besvärande. Särskilt psoriasis i hårbotten och invers psoriasis i hudveck brukar leda till klåda. Psoriasis har flera kliniska former.

Guttat psoriasis (gutta = droppe) drabbar särskilt unga individer. Vid denna form har man små, ytliga papler över hela bålen och på extremiteterna men nästan ingen fjällning. Guttat psoriasis kommer akut, ofta efter en streptokockinfektion i halsen.

Kronisk *nummulär/discoïd* psoriasis är den vanligaste formen av psoriasis. Den förekommer oftast på armbågar och knän, hårbotten, crena ani, navel, rygglut och i hörselgångar. Denna variant kan visa alla övergångar till mer generaliserade former.

Erythrodermisk och *generaliserad pustulär psoriasis* är ovanliga former av psoriasis. En tidigare lokaliserad, lugn psoriasis kan plötsligt försämrats, utbredas till hela kroppen och bli starkt fjällande. Hela huden blir då starkt rodnad. En psoriatisk exfoliativ erythrodermi kan också debutera utan tidigare känd psoriasis. Erythrodermi är ett allvarligt tillstånd med ofullständig förmåga att reglera kroppstemperaturen. *Generaliserad pustulär psoriasis* är också ovanlig. Man har nyligen funnit att den orsakas av mutationer i IL36RN, en antagonist till två medlemmar i IL1 familjen. Huden är rodnad och öm och man ser en utsädd av små sterila pustler. Dessa patienter har ofta feber och allmänpåverkan.

Nagelpsoriasis är ofta tydlig och lätt att känna igen. Man ser diskreta, punktformiga fördjupningar, onychia punctata och gulröda fläckar (oljedroppar) i nagelplattan. När dessa växer fram med nageln leder det till en onycholys. Förekomsten av nagelpsoriasis är starkt associerat till psoriasisartrit [5].

Komorbidityter

Upp till 40% av patienterna utvecklar *psoriasisartrit* [6]. Denna ska inte närmare beskrivas här, men det är intressant att notera att en korrelation mellan svårighetsgrad i led och hudbesvär många gånger saknas. Däremot finns ett samband med nagelpsoriasis, som är signifikant vanligare hos psoriasispatienter som också har ledbesvär [5].

På senare år har man funnit att patienter med psoriasis har en högre förekomst av *kardiovaskulär sjuklighet* [7]. Riskfaktorer såsom rökning, hyperlipidemi, hyperton, ►

diabetes typ 2, och övervikt är också vanligare hos patienter med psoriasis. Sannolikt leder förekomsten av det s.k. metabola syndromet till denna överrisk hos psoriasispatienter. Risken är särskilt förhöjd hos patienter med svår psoriasis och särskilt hos yngre individer med svår psoriasis.

Psoriasispatienter uppvisar också en ökad risk för *depression* och *alkoholmissbruk* [5]. Den alkoholberoende patienten uppger ofta att klådan minskar vid intag av alkohol, medan den icke-beroende uppger klädökning vid alkoholkonsumtion. Det finns också ett samband mellan psoriasis och *morbus Crohn* liksom ett svagare samband mellan psoriasis och *ulcerös colit*. Med tanke på den genetiska predisposition som psoriasis delar med dessa två inflammationsjukdomar är det snarare märkligt att de inte oftare förekommer tillsammans.

Differentialdiagnoser

Psoriasisdiagnosen är ofta lätt att ställa, men ibland är bilden lite atypisk. Några differentialdiagnoser man kan tänka på är *Pityriasis rosea*, där man ser en primärmedaljong och typisk jämn fördelning i kontrast till psoriasis guttata. *Seborroiskt eksem* har tunnare, mer mjölig fjällning i hårbotten. *Neurodermit* är starkt kliande plack som ofta sitter i nacken och på extremiteter, fjällar mindre men kliar mer. *Nummulärt eksem* sitter ofta på underbenen och har krustabelagda lesioner. *Lichen ruber* har liksom guttat psoriasis Köbnerfenomen (försämring då patienten river sig). *Lichen ruber* har kantiga glänsande papler med typisk histologi. Lichen sitter ofta i slemhinnor i motsats till psoriasis. Vid *Tinea* kan odling ge diagnos.

Att skilja psoriasis från handeksem kan vara svårt. Samma skadefaktorer som ger eksem kan ge psoriasisförsämring genom Köbner-reaktion. *Intertrigo - candidainfektion* kan i ett akut skede vara svår att skilja från invers psoriasis. Psoriasis är troligast vid inflammation i hudveck hos icke-fet, icke-diabetisk patient. Psoriasiserythrodermi har ofta mer fjällning än t.ex. *läkemedelserythrodermi*.

Behandling

Vid behandlingen av patienten är det viktigt att också värdera patientens riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom. Det är viktigt att uppmuntra till rökstopp, viktminskning och att öka den fysiska aktiviteten. Många patienter med psoriasis har också ledbesvär, vilket skapar behov av ett multidisciplinärt omhändertagande [8].

Lokalbehandling

Vid uttalad fjällning bör fjällavlägsnande behandling föregå den egentliga antipsoriatisiska behandlingen. Mjukgörande bidrar till att avfjälla, men ökar om man tillsätter



salicylsyra. Det finns salvor och krämer som innehåller salicylsyra, till exempel salicylolja eller salicylsyra i Essex/Decubal kräm 2–5%. Många patienter förbättras av *ljusbehandling*. De medicinska solarierna innehåller ett monokromatiskt ljus cirka 311 nm, som visats ha en mycket god antiinflammatorisk effekt. Tidigare användes s.k. PUVA, där ljusets effekter förstärktes med psoralen. Denna behandling används numera väldigt lite, då den visats ha cancerframkallande effekter.

Lokala *kortikosteroider* irriterar inte huden och har en god antiinflammatorisk effekt. De kan dock ge snabbt recidiv då medlet utsatts, så kallat rebound-fenomen. Det är också välkänt, även av patienterna, att man kan få hudatrofi vid långvarigt bruk. Rätt använda moderna kortikosteroider har dock liten risk för atrofi. *Kalcipotriol*, är en syntetisk D-vitamin-analog, som i kombination med grupp III steroid är mycket effektiv vid plackpsoriasis.

Systemisk behandling

Antibiotika. Svalginfektion med beta-streptokocker är vanligt vid guttat psoriasis och bör behandlas. Tidig penicillinbehandling av ny angina tonsillaris kan förhindra recidiv eller försämring av psoriasis. Vid behov av systemisk behandling är methotrexate förstahandsmedel i doser upp till 25 mg per vecka. Även *retinoider* såsom acitretin kan vara värdefullt vid svår psoriasis och har särskilt god effekt vid akrala former av psoriasis. Ciklosporin har också god effekt, men används sällan pga. dess biverkningar. *Biologiska läkemedel*, riktade mot TNF eller IL-17, har på senare år kunnat användas vid svår, utbredd psoriasis. IL-17 hämmande läkemedel har en överlägsen effekt [9], men efter introduktionen av biosimilärer kvarstår läkemedel riktade mot TNF som ett förstahandsval när biologisk behandling övervägs. *Apremilast* är en ny, oral icke-biologisk hämmare av fosfodiesteras 4 (PDE4).

Effekterna är jämförbara med methotrexate, men med få biverkningar. Flera nya läkemedel är under utveckling, bland annat ett biologiskt läkemedel (antikropp) riktad specifikt mot IL-23. *Klimatvård* till södern erbjuds av ungefär vartannat landsting, och kan ha en god effekt på många patienter. Problemet är att hudsymptomen alltid kommer tillbaka, även om det ibland dröjer. Numera kombineras klimatvård med träning och information om livsstilsfaktorer som är viktiga för att ta om hand hela patienten.



Charlotta Enerbäck

Dermatolog och Professor, Institutionen för klinisk och experimentell medicin (IKE) Hälsouniversitetet, Linköping

Referenser

1. Harden, J.L., J.G. Krueger, and A.M. Bowcock, The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 2015. 64: p. 66-73.
2. Tsoi, L.C., et al., Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 7001.
3. Arakawa, A., et al., Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*, 2015. 212(13): p. 2203-12.
4. Stuart, P.E., et al., Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*, 2015. 97(6): p. 816-36.
5. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Oct;17(10):64.
6. Mease P, Gladman D, Papp K, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729–35.
7. Samarasekera, E.J., et al., Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 2013. 133(10): p. 2340-6.
8. Cobo-Ibanez, T., et al., Multidisciplinary dermatology-rheumatology management for patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*, 2016. 36(2): p. 221-9.
9. Blauvelt, A., et al., Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 76(1): p. 60-69 e9.

Utveckling av psoriasisartrit hos patienter med hudpsoriasis

Psoriasisartrit (PsA) kan variera från en typisk axial spondylartrit till en perifer polyartrit som är liknande reumatoid artrit (1). PsA är i de flesta fall kopplad med hudpsoriasis och sambandet mellan hudinflammation och led- samt skelettengagemang är inte helt klarlagt. Hos ca 25% av patienter med PsA finns ingen tidigare hudpsoriasis, och då kan diagnosen vara svår att ställa. Det har även konstaterats att patienter med hudpsoriasis kan uppvisa tidiga inflammatoriska tecken (entesit, synovit), och här har man försökt identifiera prediktorer för utveckling av behandlingskrävande PsA. I denna nyligen publicerade studie har vi undersökt händerna med Magnetrontgen tomografi (MRT) hos en kohort av patienter med bara hudpsoriasis utan tidigare PsA, och vi fann att artralgierna tillsammans med typiska MRT-fynd associerade med ökad risk för utveckling till PsA inom ett år (2).

Studien deltog 55 psoriasis patienter (64% män) med medelålder 49 år, sjukdomsduration 15 år och ett prevalent hudengagemang av typen psoriasis vulgaris (PASI 6.2). Omkring 51 procent av patienterna hade nagelförändringar och cirka 30 procent psoriasis i hårbotten. En grupp av 30 friska kontroller genomgick hand-MRT för jämförelse av patologiska fynd.

Alla patienter remitterades till reumatologen via hudspecialister och bedömdes av erfaren reumatolog för att utesluta en tidigare historia av typiska manifestationer av PsA, samt nuvarande tecken till klinisk inflammation.

Vidare genomgick patienterna radiologiska undersökningar av dominerande hand med två metoder, dels high resolution peripheral computed tomography (HRpQCT) samt 1.5 Tesla magnetrontgen tomografi (MRT).

Inflammatoriska tecken vid hand-MRT

Inflammatoriska lesioner detekterades hos 47.3 procent av patienterna. Den mest frekventa lesionen var synovit (38.2%), mindre frekvent var osteit (10.9%), tenosynovit (3.6%) och periartikulär inflammation (3.6%).

Synovit observerades framför allt i MCP- och PIP-leder (29.1% respektive 23.6%), och samtidig osteit detekterades framförallt i MCP-leder (7.3%). Hos två

patienter noterades en tenosynovit engagerande flera flexorsenor.

Alla bilder bedömdes enligt PsAMRIS scoring systemet och alla patologiska tecken definierades enligt OMERACT rekommendationer (3).

”Patienter med psoriasis uppvisar vanligen förändringar vid senfästen”

MRT fynd hos patienter med hudpsoriasis jämfört med kontroller

Friska kontroll-personer uppvisade en betydligt lägre prevalens av inflammatoriska tecken på MRT-undersökningen. Bara fyra kontroll-personer visade tecken till inflammation i MRT (3.3%), med respektive två fall av synovit, tre av osteit, och tre av periartikulär inflammation.

Prevalensen av inflammatoriska tecken var högre hos psoriasis patienter än hos kontroll personer ($\chi^2(1)=9.791$, $p=0.002$). Skillnaden gällde framförallt prevalens av synovit ($\chi^2(1)=9.768$, $p=0.002$).

Samband mellan subklinisk inflammation och klinisk bild

Patienter som uppvisade inflammatoriska förändringar (synovit, osteit, tenosynovit eller periartikulär inflammation) var äldre

än patienter utan inflammatoriska förändringar (51.9 ± 10.9 år vs 46.6 ± 11.4 år, $p=0.045$) och var oftare rökare ($\chi^2(1)=13.13$, $p=0.001$).

Vi kunde inte detektera något samband mellan förekomst av inflammatoriska förändringar och kön, sjukdoms duration, nagel eller engagemang av psoriasis i hårbotten.

Samband mellan subklinisk inflammation och strukturella benförändringar

Tidigare har konstaterats att patienter med psoriasis vanligen uppvisar förändringar vid senfästen, så kallade entesiofyter (4).

Denna typ av strukturella lesioner, som kan detekteras med HRpQCT visade i denna studie inget signifikant samband med inflammation i MRT, respektive synovit ($r=-0.125$, $p=0.38$) och osteit ($r=-0.072$, $p=0.62$).

Typisk MRT-bild hos patienter som utvecklade PsA vid klinisk uppföljning

41 patienter (74.5%) fullföljde klinisk och röntgenologisk uppföljning upp till ett år.

Under denna tid utvecklade 12 patienter (29.6%) PsA.

Vid en jämförelse med de patienter som inte utvecklade PsA hade de som utvecklade PsA en högre nivå av smärta vid inklusion i studien (VAS 44.4 ± 30.9 vs 17.5 ± 20.4 , $p=0.003$), ett högre antal av ömma leder vid klinisk undersökning trots att inga leder var svullna (4.0 ± 4.7 vs 1.0 ± 1.9 , $p=0.008$) och en lägre funktionsförmåga (HAQ 0.8



± 0.8 vs 0.2 ± 0.4 , $p=0.007$). En kombination av artralgi och inflammatoriska tecken vid MRT associerade med en sannolikhet av 55.5% att utveckla en PsA inom ett år.

Diskussion

Mer än en tredjedel av patienterna med hudpsoriasis uppvisade inflammatoriska förändringar vid MRT av den dominerande handen.

Resultaten är i linje med en tidigare studie med muskuloskeletalt ultraljud (5), som också visade en högre prevalens av entesit och synovit hos patienter med hudpsoriasis i jämförelse med patienter med andra hudsjukdomar.

Studien illustrerar betydelsen av att subklinisk inflammation vid hudpsoriasis kan utgöra ett förstadium till PsA. Att de facto hitta inflammatoriska lesioner utan att kunna demonstrera en association med sjukdomsduration eller sjukdoms aktivitet betyder alltså inte att en kausal relation finns mellan psoriasis och PsA i alla fall. Noteras bör även att de symptom som man typiskt associerar med risk för utveckling av PsA (nagel- och hårbotten-engagemang) inte visade någon association i denna studie.

Samtidigt observerades i denna studie en relativt stor andel patienter med utveckling av PsA inom ett års uppföljning i jämförelse med tidigare studier (6). En förklaring till detta resultat kan vara att patientrekryteringen skedde inom universitetssjukhus, med en potentiell ansamling av mer aggressiv sjukdom. Resultaten tyder även på att det kan finnas en subgrupp av patienter med hudpsoriasis, som har högre risk för PsA, men där denna subgrupp i ett tidigt stadium inte kan identifieras på basen av endast kliniska egenskaper. Därmed skulle identifiering av denna subgrupp, t ex med kompletterande radiologisk undersökning, kunna vara värdefullt för att ge mer aggressiv behandling, alternativt förebyggande behandling, för att bromsa eller möjligen stoppa utveckling till PsA.



Francesca Faustini
specialistläkare inom reumatologi
Reumatologiska kliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm

Referenser

1. Moll JM, Wright V, Psoriatic arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3(1): 55-78
2. Faustini F, Simon D, De Oliveira I, et al Sub-clinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2016 Dec;75(12):2068-2074.
3. Ostergaard M, McQueen F, Wiell C et al. The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands. *J Rheumatol* 2009; 36:1816-24.
4. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 Apr;75(4):660-6.
5. Naredo E, Möller I, de Miguel E et al. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50: 1838-48.
6. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis-a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016 Apr 68(4):915-23.

Psoriasis - en komplex immunmedierad sjukdom

Psoriasis har länge betraktats som en sjukdom som enbart drabbar huden. Forskning under senare årtionden har dock visat att psoriasis är en komplex systemisk sjukdom med betydande samsjuklighet.

Både ärftlighet, immunologiska faktorer och miljöfaktorer bidrar till sjukdomens uppkomst [1,2]. Vår kunskap om den genetiska bakgrunden och de immunologiska mekanismerna har ökat explosionsartat under de senaste femton åren, vilket har bidragit till utveckling av nya effektiva läkemedel.

Ärftlighet

Psoriasis har en stark genetisk bakgrund. Livstidsrisken att få psoriasis är ca 2-4 procent, men om en förälder har psoriasis ökar risken till 28 procent, och om båda föräldrar har sjukdomen är risken 65 procent [3]. Sjukdomen räknas till komplexa genetiska sjukdomar där flertal genetiska faktorer interagerar och bidrar till benägenheten att utveckla sjukdomen. Den gen som har starkast koppling till psoriasis är HLA-C på kromosom 6 [2, 4]. GWAS (Genome Wide Association Studies), studier där hela genomet analyserats hos flera tusen patienter och kontroller [4], har lett till identifiering av nya riskgener med koppling till psoriasis. Majoriteten av dessa riskgener kodar för komponenter av det medfödda immunsystemet (t.ex. CARD14, TNFAIP3, gener inom NF- κ B signalvägen), det adaptiva immunsystemet (t. ex. IL-23R, andra cytokiner, cytokinreceptorer), eller hudspecifika gener vars produkter behövs för hudbarriären (t. ex. LCE, DEFB4). Gener som är kopplade till psoriasis och psoriasisartrit är delvis överlappande, men det finns även gener som endast är kopplade specifikt till psoriasis eller psoriasisartrit. Trots att ett stort antal riskgener har identifierats kan dessa förklara endast ca 25 procent av herediteten, vilket kan bero på att sällsynta genvarianter, gener som endast ger en mindre riskökning, samt icke-proteinkodande genvarianter kan ha missats i de genomförda associations-analyserna.

De allra flesta genetiska studier som är gjorda på psoriasis har undersökt kronisk plackpsoriasis. Det finns dock andra, ovanligare former av psoriasis som ofta är svårbehandlade, och där relativt lite är känt om patogenesen. Vid generalise-

rad pustulär psoriasis, en form av psoriasis med återkommande hudinflammation med pustler, har man dock kunnat identifiera en genetisk variant som är kopplad just till denna fenotyp [5]. Mutationer i IL-36RN, en anti-inflammatorisk molekyl, har påvisats hos individer med pustulär psoriasis. Mutationen leder till överaktivering av IL-36 signalvägen som i sin tur leder till inflammation i huden.

Immunologiska mekanismer

Psoriasis är en immunmedierad sjukdom där flera celltyper bidrar till den kroniska inflammationen i huden. Tidigare betraktades psoriasis som en sjukdom som utgår huvudsakligen från hudcellerna, men idag finns det övertygande evidens att det är en obalans i samspelet mellan hudceller och immunceller, med efterföljande immunaktivering som leder till psoriasis.

”Ärftlighet, immunologiska faktorer och miljö bidrar till sjukdomens uppkomst”

Initiering

Hur psoriasis uppstår är ännu oklart. Infektioner, fysiskt trauma, emotionell stress, eller läkemedel (t ex litium, beta-blockerare) kan utlösa psoriasis hos individer som har en genetiskt ökad risk [1].

Streptokocktonsillit är en vanlig utlösande faktor för guttat psoriasis, en form av psoriasis som karakteriseras av akut förlopp och mindre ”droppformade” hudlesioner spridda över kroppen. Streptokockalt M protein har liknande struktur som vissa keratiner och s k ”molecular mimicry” har föreslagits som en möjlig mekanism för specifik T cell aktivering [6]. De utlösande mekanismerna för plackpsoriasis är mindre kända, och det finns ännu inget konklusivt bevis för specifika autoantigener, även om flera autoantigener har föreslagits på senare år, bland annat den antimikrobiella peptiden LL-37 [7] och ett melanocyt-antigen [8].

En av de bäst karakteriserade mekanismerna för initiering av immunmekanismerna bakom psoriasis är att trauma eller infektion frigör DNA från skadade hudceller, vilket leder till frisättning även av den antimikrobiella peptiden LL-37. DNA och

LL-37 bildar komplex och dessa tas upp av en viss typ av dendritiska celler, plasmacytoida dendritiska celler, där de binder till Toll-like receptorer (TLR). Bindningen leder till aktivering av cellerna, med produktion av IFN- α [1], en cytokin som i sin tur aktiverar antigenpresenterande celler, myeloida dendritiska celler i dermis.

Det har spekulerats att psoriasis, liksom inflammatorisk tarmsjukdom, uppkommer som en överdriven aktivering av immunsystemet av koloniserande mikroflora. Flera studier har visat att hudfloran (floran av bakterier på huden, det så kallade mikrobiomet) är förändrad i psoriasis huden jämfört med frisk hud, med minskad diversitet och ökad förekomst av vissa arter. Det är dock ännu oklart om dessa förändringar i hudfloran bidrar till psoriasis eller om de endast är sekundära till hudinflammation [2].

Kronisk inflammation respektive etablerad sjukdom

Den histologiska bilden av kronisk plackpsoriasis karakteriseras av förtjockad epidermis och inflammatoriska infiltrat i huden. Keratinocyter, hudens epidermala celler, genomgår ett förändrat differentieringsprogram och delar sig snabbare – keratinocyten vägs från det basala lagret till hudytan tar ca tre dagar i psoriasisplack jämfört med 28 dagar i normal hud [1]. Denna process var i fokus för psoriasisforskningen fram till 90-talet då man skiftade fokus till förändringar i immunsystemet. Psoriasis började då betraktas som en immunmedierad sjukdom, där IFN-gamma/Th1 celler ansågs inducera inflammationen i huden.

Upptäckten av cytokinen IL-23 och Th17 celler, och evidens för aktivering av denna signalväg vid psoriasis, har lett till en ny immunopatogenetisk modell där IL-23, Th17 celler och deras effektor cytokiner IL-17 och IL-22 är centrala [1]. Den kroniska fasen börjar med att TNF- α aktiverar myeloida dendritiska celler, som då utsöndrar IL-12 och IL-23. Detta leder i sin tur till aktivering av T-celler med differentiering av Th1 och Th17-celler i lymfkörtlarna. Aktiverade T hjälparceller migrerar tillbaka till huden med hjälp av speciella signaler och deltar aktivt i den fortsatta immunreaktionen där. Th17 celler, som anses vara centrala i immunopatogenesen, utsöndrar IL-17A/IL-17F i huden som leder till aktivering av keratinocyter,

hudens epidermala celler, med produktion av antimikrobiella peptider, inflammatoriska cytokiner och kemokiner. IL-22 är en annan cytokin som produceras av Th17 celler och framför allt inducerar epidermal hyperproliferation (förtjockad hud). Kemokiner som utsöndras av de aktiverade keratinocyterna lockar till sig immun-celler (bland annat T celler och neutrofila granulocyter), som i sin tur aktiverar keratinocyterna ytterligare och skapar en ond cirkel, som består av ett komplicerat nätverk av celler och cytokiner, där såväl det medfödda som det adaptiva immunsystemet medverkar.

Psoriasis är kopplad till det metabola syndromet och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Dessa samband har framförallt påvisats genom epidemiologisk forskning och det är fortfarande oklart om det finns en direkt mekanistisk koppling mellan psoriasis och denna samsjuklighet. En hypotes är att den systemiska inflammationen vid psoriasis är kopplad till inflammation i andra organ, och förändrade adipokinin-nivåer har till exempel föreslagits som en länk mellan psoriasis och det metabola syndromet [9]. Ytterligare studier behövs dock för att fastställa en mekanistisk länk mellan psoriasis och kardiovaskulär sjukdom.

Dramatiskt förändrat genuttryck i psoriasis huden

Storskaliga genuttrycksstudier med microarray eller RNA sekvensering har visat att >1000 gener har förändrat uttryck i psoriasisplack jämfört med normal hud [1, 2]. Ett mindre antal gener med förändrat uttryck har kunnat identifieras även i den icke-inflammerade, till synes friska huden. Gener som identifierats i psoriasisplack återspeglar framför allt aktivering av det medfödda

och adaptiva immunsystemet och den ökade celledelningen i epidermis. På senare år har även icke-proteinkodande gener med förändrat uttryck i psoriasisplack (miRNA, long non-coding RNA) identifierats [2, 10]. Dessa gener har reglerande funktioner och verkar genom att modulera flertal proteinkodande gener, ofta inom samma signalväg.

Målinriktade behandlingar för kronisk plackpsoriasis

TNF-hämmarna är de biologiska läkemedel som har funnits längst för behandling av såväl psoriasis som psoriasisartrit. De fungerar genom att blockera TNF- α , en proinflammatorisk cytokin som bland annat aktiverar dendritiska celler. Senare registrerades ustekinumab, som är det första biologiska läkemedlet som hämmar IL-23/IL-17 signalvägen specifikt. Ustekinumab blockerar p40, en gemensam subenhet av IL-12 och IL-23, och den hämmar därmed både signalering via Th17 och Th1. Ustekinumab är godkänt för behandling av både psoriasis och psoriasisartrit och har utomordentligt god effekt mot psoriasis i huden och något mindre effekt vid ledpsoriasis. Antikroppar som blockerar p19, den subenhet som är specifik för IL-23 (e.g. tildrakizumab, guselkumab, risankizumab) är under testning i kliniska studier med lovande resultat. Förutom blockering av IL-23, så är blockering av IL-17A mycket effektiv hos majoriteten av patienter. Secukinumab och ixekizumab är två antikroppar som blockerar IL-17A, och som är tillgängliga på marknaden för behandling av psoriasis, secukinumab även för psoriasisartrit. Flera IL-17-hämmare är under utveckling – till exempel bimekizumab som blockerar både IL-17A och IL-17F, och brodalumab som blockerar receptorn, IL-17RA. En annan strategi är att påverka signalvägarnas

aktivitet inuti cellerna, och förutom traditionella läkemedel sker en utveckling av nya små molekyler med intracellulära mål. PDE4-hämmaren apremilast finns redan tillgänglig för behandling av såväl psoriasis som psoriasisartrit, och JAK-hämmaren tofacitinib testas i kliniska studier.

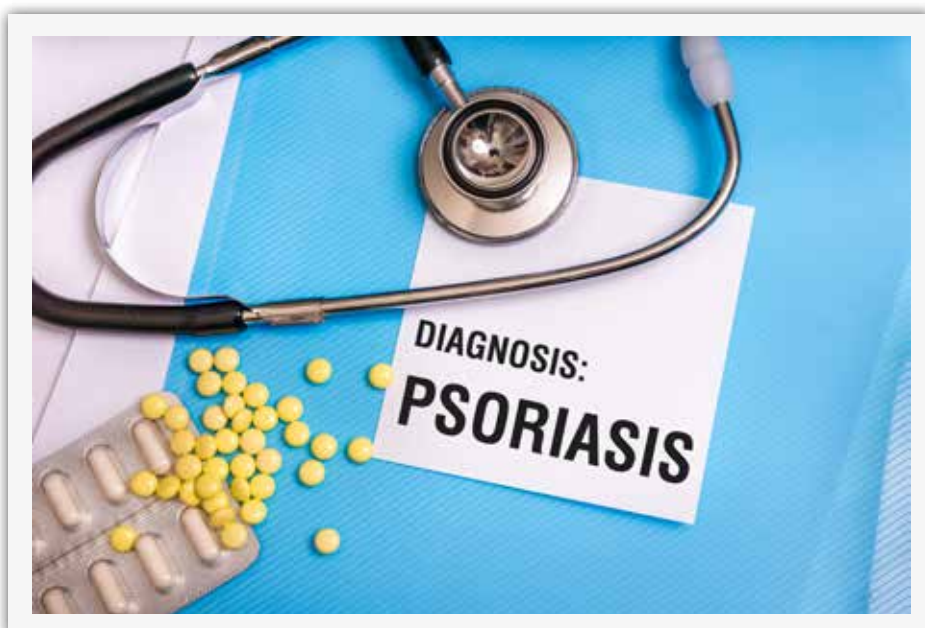
Effektiviteten av läkemedel som blockerar IL-23/IL-17 signalering har bevisat denna signalvägs centrala roll vid psoriasis och samtidigt fundamentalt förändrat behandlingen av patienter med svår psoriasis - många kan idag uppnå läkt eller nästan läkt hud.



Enikő Pivarsci Sonkoly
Docent, speciallistläkare
Hudkliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset
eniko.sonkoly@ki.se

Referenser

1. Di Meglio, P., et al., Psoriasis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2014.
2. Alexander, H. and F.O. Nestle, Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? Current opinion in rheumatology, 2017.
3. Swanbeck, G., et al., Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. The British journal of dermatology, 1997.
4. O'Rielly, D.D. and P. Rahman, Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Rheumatic diseases clinics of North America, 2015.
5. Onoufriadis, A., et al., Mutations in IL36RN/IL1F5 Are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. Am J Hum Genet, 2011.
6. Prinz, J.C., Psoriasis vulgaris--a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. Clinical and experimental dermatology, 2001.
7. Lande, R., et al., The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. Nature communications, 2014.
8. Arakawa, A., et al., Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. The Journal of experimental medicine, 2015.
9. Davidovici, B.B., et al., Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol, 2010.
10. Sonkoly, E., et al., MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? PLoS One, 2007.



Treating Psoriatic Arthritis - an interesting sea to navigate

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disorder characterised by peripheral joint inflammation, nail involvement, enthesitis, tenosynovitis and dactylitis. Furthermore, PsA is associated with several severe comorbidities such as cardiovascular diseases, diabetes, and depression. The importance of recognising and managing comorbidities appropriate are explicitly emphasised in recently published treatment recommendations for PsA.

The treatment of patients with PsA is directed at controlling the inflammatory process. Although there is no direct correlation between joint and skin inflammation in individual patients, both aspects of the disease need to be addressed. Treatment usually begins with NSAIDs for joint disease and topical therapies for the skin. However, patients with severe disease should be treated early and aggressively. Several agents, including methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, and antimalarials, have been used in patients with persistent disease. Although these agents can to some extent help to control the symptomatic manifestations of the disease, there is lack of evidence that they prevent the progression of clinical and structural joint damage.

During the last decades, the treatment of PsA has improved markedly, especially due to the introduction of biological disease modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) such as tumour necrosis factor inhibitors (TNFi). The efficacy of the agents has been studied in many trials and observational settings. Significant effects have been demonstrated both on the joints and the skin of these patients (1).

Management of chronic diseases, including PsA, often involves long-term use of medication, and adherence to treatment is therefore essential for obtaining the desired therapeutic effect. In 2016, updated international GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriatic Arthritis) guidelines have been published, guiding the management of PsA (2). These include treatment recommendations for the key domains of PsA (arthritis, spondylitis, enthesitis, dactylitis, skin disease, and nail disease) (Figure 1).

It is essential to follow and monitor the patients closely. The benefit of a structured management using a treat-to-target

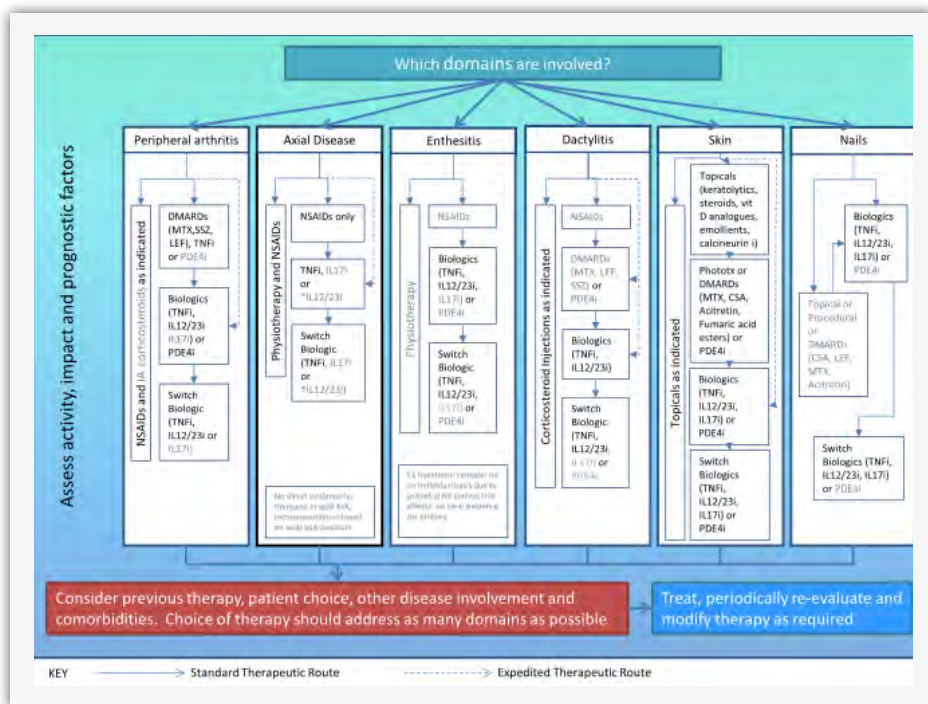


Figure 1. GRAPPA 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis.

“Treatment with new mode of action agents has emerged”

approach has been demonstrated in the TICOPA (Tight Control of Inflammation in early Psoriatic Arthritis) trial (3).

A number of composite disease activity measures and treatment targets have been developed for PsA. However, there is currently no consensus on which should primarily be used in trials and clinical practice. Current evidence support the following composite measures: 3 Visual Analogue Scores, Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), Disease Activity index for Psoriatic Arthritis DAPSA, GRAPPA Composite Exercise (GRACE), Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) - and these potential treatment targets: Minimal Disease Activity (MDA), Very Low Disease Activity (VLDA), modifications of MDA, DAPSA remission and low disease activity (LDA). Hopefully, the global community will reach consensus on these matters in the near future.

Recently, treatment with new mode of action agents has emerged. Apremilast is a small-molecular agent administered orally that inhibits phosphodiesterase 4 (PDE-4) and thereby inhibits inflammatory pathways. It is of some interest that PDE-4 is downstream from TNF in the inflammatory cascade, although such pathways tend to show extensive cross-talk. Apremilast demonstrated good efficacy in clinical trials in both psoriasis and PsA (4). For the latter disease, in several randomized trials, American College of Rheumatology 20% improvement (ACR20) responses of 32%-41% were seen, vs 18%-19% for placebo. Ustekinumab is a human monoclonal antibody that specifically binds a chain that is shared by both IL-12 and IL-23, thereby neutralizing the activity of both signaling molecules—the latter being considered the more important one in PsA (5). Ustekinumab is administered subcutaneously at 45-90 mg every 12 weeks (with starter doses at 0 and 4 weeks) and was approved in 2010 for the treatment of psoriasis.

Secukinumab is a monoclonal antibody directed against IL-17A. It was recently approved for the treatment of psoriatic arthritis. In PsA, a large trial showed that 51% and 54% of patients achieved the ACR20 response while receiving secuki-

numab 150 mg and 300 mg, respectively, vs 15% for placebo (6). Further trials are currently under way in PsA, including an interesting head-to-head trial with adalimumab. Two additional monoclonal antibodies targeting the IL-17 pathway have been in phase 3 clinical trials for psoriasis or PsA. Ixekizumab is a humanized monoclonal antibody that binds and neutralizes both IL-17A and IL-17F. It has shown good efficacy in psoriasis and psoriatic arthritis (7). Brodalumab targets the IL-17 receptor A, and has also been shown to be effective both in psoriasis, and in PsA (8).

Guselkumab, an IL-23-specific monoclonal antibody, is another promising agent that is currently being developed for PsA (9).



Lars Erik Kristensen

MD PhD, Chief Scientific Officer at the Parker Institute, Bispebjerg Frederiksberg Hospital and Copenhagen University Hospital Associate Professor, Lund University

Referenser

1. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis, forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 476-88
2. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 1060-71.
3. Coates LC, Moverley AR, McParland L et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 2489-98.

4. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017; 77: 459-472.
5. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015; 21: 719-29.
6. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386: 1137-46.
7. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79-87.
8. Mease PJ, Genovese MC, Mutebi A et al. Improvement in Psoriasis Signs and Symptoms Assessed by the Psoriasis Symptom Inventory with Brodalumab Treatment in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016; 43: 343-9.
9. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27: 127-33.



Läkemedel ger effekt om det används rätt – instruktionsfilm är bästa bruksanvisningen!

medicininstruktioner.se

▶ Beställ **kostnadsfria påminnelsekort** via info@medicininstruktioner.se

Medicininstruktioner Sverige AB · 031-779 99 87



Burden of disease in psoriasis and psoriatic arthritis

Occurrence, healthcare use, costs, health outcomes

Institution

Institutionen för kliniska vetenskaper, Lund Medicinska fakulteten, Lunds universitet

Disputation

24 november 2016

Opponent

Docent Kristina Burström
Institutionen för lärande, informatik, management och etik
Karolinska Institutet, Stockholm

Huvudhandledare

Fil Dr. Katarina Steen Carlsson
Lunds universitet

Biträdande handledare

Professor Ingemar Petersson
Docent Elke Theander
Docent Åke Svensson
Alla Lunds universitet

Bakgrund

Psoriasis (PSO) och psoriasisartrit (PsA) är två kroniska inflammatoriska sjukdomar som är relaterade till varandra på så sätt att en andel av dem som har PSO också utvecklar PsA. PSO drabbar främst huden och naglarna, medan PsA, förutom att påverka huden också visar sig som smärta, stelhet och svullnad i och runt de perifera lederna samt i ryggen och bäckenet. Längre betraktades PSO och PsA som relativt milda sjukdomar med god prognos, men senare forskning har visat att sjukdomarna har betydande inverkan på individen i form av bland annat försämrad funktion och minskad hälsorelaterad livskvalitet [1,2]. Samhället i stort påverkas också genom behov av hälso- och sjukvårdsresurser samt produktionsförluster.

Jämfört med andra kroniska sjukdomar, såsom hjärtsjukdomar och diabetes, finns det tämligen lite dokumentation om PSO och PsA ur ett befolkningsperspektiv [3,4]. När det gäller Sverige så finns det, så vitt vi vet, inte någon nyligen publicerad information om förekomsten av PSO och PsA samt om socioekonomiska skillnader i utnyttjandet av hälso- och sjukvården. Det finns mer vetenskaplig dokumentation om kostnader och om patienternas hälsostatus, men till stor del bygger denna forsk-

ning på mindre, klinikbaserade patientmaterial. Detta innebär ofta att patienter med mindre allvarliga problem, men som likväl söker vård, exkluderas.

Syfte

Det övergripande syftet med avhandlingen var att studera PSO och PsA avseende förekomst, kostnader, socioekonomiska skillnader i vårdutnyttjande och hälsostatus ur ett befolkningsperspektiv. De fyra studierna som ingick baserades på invånare i Region Skåne, och studiepopulationerna identifierades i Region Skånes Vårddatabas (RSVD). Data hämtades från både nationella och regionala register samt från två frågeenkäter och patientjournaler.

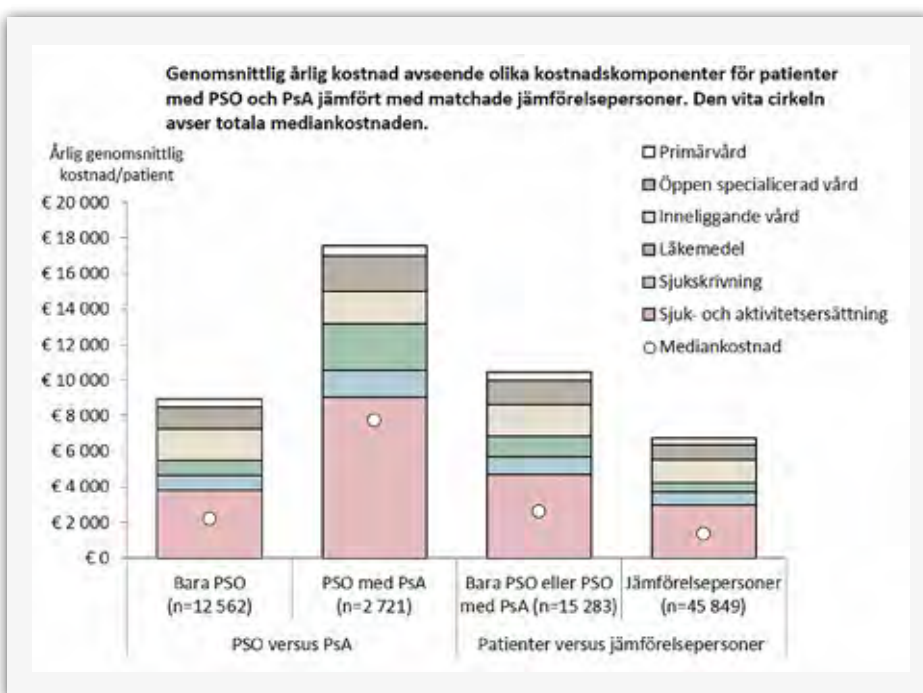
Förekomst

I studie I [5] beräknades förekomsten av läkardiagnosticerad PSO och PsA i den allmänna befolkningen (alla åldrar) i Skåne den sista december 2010 till 1.2%, vilket motsvarar 12,958 individer. 1.0% var personer med enbart diagnos för PSO, och 0.2% personer med diagnos både för PSO och för PsA. Andelen med PsA bland dem med

PSO och PsA, var något mer än 17%. Diagnoskoderna registrerade för PSO och PsA i RSVD visade i stort god tillförlitlighet vid jämförelse med information från medicinska journaler. Andelen fall med en korrekt diagnos registrerad varierade med antalet gånger individen hade fått diagnosen och på vilken vårdnivå diagnosen hade getts. Högst andel korrekt registrerade diagnoser kunde konstateras för patienter som blivit diagnostiserade mer än en gång i den specialiserade vården.

Samhällsekonomiska kostnader

I studie II [6] användes en kohort med PSO patienter (alla åldrar) identifierade i RSVD. En andel av dessa patienter hade också PsA. Tre jämförelsepersoner utan PSO och PsA, matchade avseende födelseår, ålder och bostadsort valdes ut för varje inkluderad patient. Kostnadsanalysen genomfördes genom att vi antog ett samhällsperspektiv, det vill säga både direkta kostnader (hälso- och sjukvårdskostnader samt läkemedelskostnader) och indirekta kostnader (kostnader för produktionsbortfall) inkluderades i beräkningarna. Information om hälso- och



Figur 1.



sjukvårdskonsumtion avsåg kontakter med samtliga vårdgivarkategorier inom primärvård, specialiserad öppenvård och slutenvård, och inhämtades från RSVD. Information om läkemedelsanvändning inhämtades från det svenska läkemedelsregistret och information om produktionsbortfall erhöles från Försäkringskassans register över sjukfrånvaro. Först beräknades den genomsnittliga skillnaden i kostnader avseende all vårdkonsumtion, läkemedelsanvändning och produktionsbortfall för personerna med PSO och PsA samt för jämförelsepersonerna. Denna beräkningsmetod är att föredra när det finns anledning att anta att det förekommer sjuklighet som inte är direkt relaterad till grundsjukdomen. Vi uppskattade också kostnader som kunde tillskrivas besvär direkt relaterade till PSO respektive PsA. Den årliga genomsnittliga samhällskostnaden för patienter med diagnos för både PSO och PsA var 97% (17,600 vs. 8,900 euro) högre jämfört med patienter med enbart diagnos för PSO (Fig. 1). Endast en mindre del av de identifierade kostnaderna kunde hänföras specifikt till diagnoserna PSO och PsA, vilket indikerar betydande samsjuklighet bland dessa patienter.

Vårdkonsumtion och socioekonomiska faktorer

I studie III (artikel under granskning) använde vi samma patientkohort- och jämförelsepersoner som i studie II men med restriktionen att patienterna skulle vara 19 år eller äldre. Med hjälp av olika regressionsmetoder studerade vi skillnader i vårdkonsumtion relaterade till socioekonomiska faktorer efter att hänsyn tagits till sjukvårdsbehov. Vårdbehov definierades som förekomst av PSO och PsA samt förekomst av sjukdomar vanliga i den allmänna befolkningen, såsom diabetes, depression och

hjärtinfarkt. Resultaten visade att det efter beaktande av sjukvårdsbehov fanns kvarvarande skillnader i vårdkonsumtion relaterade till framförallt inkomst. Att ha PSO eller PsA verkade emellertid inte medföra någon ytterligare negativ effekt av utbildning och inkomst. Snarare verkade förekomsten av PSO och PsA försvaga effekten av inkomst på vårdutnyttjande.

Hälsoutfall och kostnader i relation till läkemedelsbehandling

I studie IV (artikel i manuskriptform) beskrevs patientrapporterade hälsoutfall, i termer av funktionsstatus, hälsorelaterad livskvalitet, smärta och trötthet, samt samhällsekonomiska kostnader för patienter med PsA. Information om patienternas hälsostatus inhämtades via två enkäter och kostnaderna baserades på beräkningar från studie II. Utfallen analyserades för fyra olika patientgrupper klassificerade utifrån mönster för behandling med biologiska läkemedel under en fyraårsperiod. Majoriteten av patienterna verkade adekvat behandlade med stabilt goda patientrapporterade hälsoutfall och förväntade kostnader mellan de olika behandlingsgrupperna. En liten, men inte obetydlig, andel utgjordes av patienter med oregelbunden användning av biologiska läkemedel. Dessa patienter rapporterade genomgående sämre hälsoutfall och hade också högre kostnader för vårdkonsumtion och sjukfrånvaro jämfört med patienter med stabil biologisk behandling över tid.

Betydelse

Sammantaget tillför denna avhandling kunskap om påverkan av PSO och PsA på individen och samhället utifrån flera perspektiv. Resultaten kan bistå både forskare och beslutsfattare på ett flertal sätt. Infor-

mation om förekomst och kostnader kan exempelvis utgöra underlag i studier om kostnadseffektivitet av olika insatser i sjukvården. Vidare kan materialet tjäna som populationsbaserad referens i studier med andra urvalskriterier. Avhandlingen bidrar också med kunskap om registerforskning gällande datakvalitet samt metoder för prevalens- och kostnadsberäkningar.

Referenser

1. Helliwell PS, Ruderman EM (2015) Natural History, Prognosis, and Socioeconomic Aspects of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 41: 581-591.
2. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T (2004) Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 9: 136-139.
3. Helmick CG, Sacks JJ, Gelfand JM, Bebo B, Jr., Lee-Han H, et al. (2013) Psoriasis and psoriatic arthritis: a public health agenda. *Am J Prev Med* 44: 424-426.
4. Langham S, Langham J, Goertz HP, Ratcliffe M (2011) Large-scale, prospective, observational studies in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic and critical review. *BMC Med Res Methodol* 11: 32.
5. Löfvendahl S, Theander E, Svensson A, Carlsson KS, Englund M, et al. (2014) Validity of diagnostic codes and prevalence of physician-diagnosed psoriasis and psoriatic arthritis in southern Sweden--a population-based register study. *PLoS One* 9: e98024.
6. Löfvendahl S, Petersson IF, Theander E, Svensson A, Zhou C, et al. (2016) Incremental Costs for Psoriasis and Psoriatic Arthritis in a Population-based Cohort in Southern Sweden: Is It All Psoriasis-attributable Morbidity? *J Rheumatol* 43: 640-647.



Sofia Löfvendahl

Med dr i Folkhälsovetenskap med inriktning mot Hälsoekonomi. Handläggare vid Staben för Forskning och Utveckling, Skånes universitetssjukhus. Tidigare verksam vid Epidemiologi och Registercentrum Syd och arbetar numera med HTA-frågor (Health Technology Assessment).



Vi når fram till
världens barn

Ge en gåva direkt

Skicka ett sms med texten 50, 100 eller 200 till
nummer 72 999, så skänker du motsvarande
belopp till Världens Barns insamling.



Världens Barn
Radiohjälpen 90 1950-6

www.varldensbarn.se



Överläkare/ specialistläkare

Reumatologiska kliniken Universitetssjukhuset i
Linköping söker dig som är överläkare/specialistläkare
inom reumatologi som tillsammans med ett
framgångsrikt arbetsteam vill vara med och påverka
samt utveckla den reumatologiska sjukvården.

Välkommen med din ansökan senast den 7 maj 2017.

Läs mer om tjänsten på [www.regionostergotland.se/
jobb](http://www.regionostergotland.se/jobb)

regionostergotland.se/jobb



Region
Östergötland

www.svenskcreumatologi.se

**Surfa in på hemsidan för Svensk
Reumatologisk Förening och hitta
uppdaterad information
om allt som händer**

Finns även som app i din telefon



Unik donation

Nyligen bjöds en samling föremål ut till försäljning på Stockholms Auktionsverk. De donerades av läkaren Ingegerd Johansson, som avled i sviterna av SLE, till förmån för hennes stiftelse för forskning om sjukdomen, som förvaltas av Läkaresällskapet.

Ingegerd Johansson, som blev 67 år gammal, var överläkare och sektionschef i neuroradiologi vid Universitetssjukhuset i Linköping, och en uppskattad läkare och pedagog. Hon fick diagnosen SLE redan 1975–76. Då var den genomsnittliga överlevnaden cirka fem år.

– I april 1979 ringde hon till mig och tog farväl. Men då kom det precis ett nytt licensieringspreparat som inte var prövat och tack vare det blev hon lite bättre, berättar Görel Petersson, en av hennes äldsta vänner.

Ingegerd Johansson fortsatte sedan att pröva ett antal olika läkemedel, både för sin egen och forskningens skull, samtidigt som hon blev allt mer märkt av sjukdomen.

– Hon hade en underbar humor och en obändig livsvilja. Under alla dessa år hörde jag henne aldrig klaga. En trofast vän som uppmuntrade andra, trots sin tärande sjukdom.

Föremålen som Ingegerd Johansson donerade berättar sin egen historia. Här fanns bland annat ett antal målningar av Lars Lerin och en unik samling smyckekonst som Ingegerd skapat tillsammans med två guldsmeder i Linköping. Flera av smyckena köptes in av Nationalmuseum.

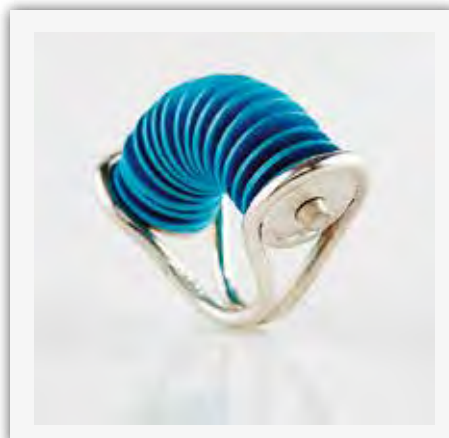
– Ingegerd var kulturintresserad, en estet och hade väldigt god smak. Därför blir det en betydande donation som stiftelsen får av Ingegerd. För henne var det viktigt att bidra till forskningen kring den här sjukdomen, säger Görel Petersson.

SLE har ofta befunnit sig i skuggan av andra större sjukdomsgrupper när det gäller forskningsanslag, trots att det just nu sker betydelsefulla forskningsgenombrott.

– Vi har identifierat flera centrala gener som är kopplade till ökad sjukdomsrisik och allvarligare sjukdomsmanifestationer, men som också påvisar centrala sjukdomsmekanismer, säger Lars Rönnblom, koordinator för det svenska SLE-nätverket.

Genom att kartlägga sjukdomens mekanismer hoppas forskarna få fram nya läkemedel.

– I dag råder ett stort behov av nya läkemedel för patienter med SLE. Många av dessa lider svårt och vi förlorar fortfarande en del unga patienter i sjukdomen.



Dessa unika smycken, som köptes in av Nationalmuseum, ingick i den samling föremål som såldes på Stockholms Auktionsverk till förmån för Svenska Läkaresällskapet, Dr Ingegerd Johanssons stiftelse för forskning om SLE. Foto: Stockholms Auktionsverk.

Flera av SLE-forskningens största anslag har hittills kommit från patientdonationer, berättar Lars Rönnblom.

– De största anslagen vi fått har varit donationer från patienter och deras anhö-



riga, ofta från USA. De har varit grunden för min forskargrups överlevnad. Det är väldigt generöst och jag blir ganska berörd av det.

Sofia Hillborg
(publicerad med tillstånd av Svenska Läkaresällskapet)

Reumakalender

2017

- 26 apr **RULe - modul 2**
26-28 april, Skåne
- 27 apr **Swedish Imaging Summit**
P5 Event och Konferens
Umeå
- 11 maj **Cutting Edge Rheumatology**
Lund
- 18 maj **Nationella ST-dagar 2017**
18-19 maj
Stockholm
- 14 jun **EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2017**
14-17 juni, Madrid, Spanien
- 4 sep **SK-kurs, inflammatoriska systemsjukdomar**
4-8 september, Stockholm
- 13 sep **Reumadagarna 2017**
13-15 september, Västerås
- 23 sep **RAforum 2017**
23-26 september, Stockholm
- 4 okt **RULe - modul 3**
4-6 oktober, Mellansverige

- 9 okt **SK-kurs, kroniska artritsjukdomar**
9-13 oktober, Stockholm
- 23 nov **RULe - avslutningsmodul**

2018

- 5 sep **The 37th Scandinavian congress of rheumatology**
5-8 September
Helsingfors, Finland



Jubileumsboken

SRF 70 år har skickats ut till medlemmarna.

Hör av dig till tony@mediahuset.se om du inte har fått boken eller om du som är enhetsföreträdare vill beställa boken till enhetens bibliotek.

Information/program/inbjudan återfinnes i Reumakalendern på

www.svenskreumatologi.se