

Anbefalinger for vurdering af risiko for kardiovaskulær sygdom hos patienter med psoriasis og psoriasis artrit
Rapport udvalgt nedsat af Dansk Dermatologisk Selskab, Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab

Kommissorium

Det ønskes beskrevet, hvor stor risikoen for hjertesygdom er hos psoriasispatienter, hos hvilke patienter en særligt øget risiko findes, og hvilke risikofaktorer der findes hos psoriasispatienter.

På denne baggrund ønskes der anbefalinger for, hvordan patienter med psoriasis udredes for koronar hjertesygdom, hvordan en evt. intervention bør foregå, og hvilke mål der skal være for denne intervention. Endelig kan udvalget komme med anbefalinger til forskning indenfor området.

Udvalgsmedlemmer

Dansk Dermatologisk Selskab (Knud Kragballe, Lone Skov, Kristian Kofoed)

Dansk Reumatologisk Selskab (Søren Jacobsen, Bent Deleuran)

Dansk Cardiologisk Selskab (Anders Junker, Hanne Søndergaard)

Tabel

Anbefalinger for behandlingsmål og vurdering af risiko for kardiovaskulær sygdom hos patienter med psoriasis og psoriasis artrit

Anbefaling	Niveau af evidens	Styrke af rekommandationer
1 Svær psoriasis er associeret med øget risiko for hjertekarsygdom. Dette gælder sandsynligvis også for psoriasis artrit, men evidensen er baseret på mindre studier. Den øgede risiko er både en følge af øget forekomst af traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer og kronisk inflammation.	II-III	B
2 Tilstrækkelig behandling af sygdomsaktivitet ved psoriasis og psoriasis artrit vil mindske risikoen for hjertekarsygdomme.	II-III	C
3. Den øgede risiko for hjertekarsygdom findes hos psoriasispatienter med en svær hudinvolvering eller artrit. Den relative risikoøgning er mest udtalt hos yngre. For disse patienter skal der ske en tilpasning af risikoscoringsmodellerne for hjertesygdom.	IIa-III	B
4 Udvis forsigtighed ved anvendelse af non-steroide anti-inflammatoriske medikamenter og undgå selektive cyklooxygenase-2-hæmmere, især til patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer. .	IIa-III	B
5 Ciclosporin og acitretin bør anvendes med forsigtighed til patienter, især til patienter med andre risikofaktorer for iskæmisk arteriesygdom.	III-IV	C
6 Patienter med psoriasis bør som minimum følge de generelle retningslinier for kardiovaskulær risikovurdering og intervention. For patienter med svær psoriasis anbefales en tilpasning af den generelle risikoscore ved at anvende en multiplikationsfaktor på 1,5, dvs. en sidestilling med diabetes mellitus. Kardiovaskulær risikovurdering foretages jævnligt afhængigt af patientens risikoprofil, (www.cardio.dk) Livsstilsintervention omfattende rygestop, kostændring, vægttab og motion. Alkohol indtagelse bør følge sundhedsstyrelsens rekommandationer. For patienter med svær psoriasis og/eller psoriasisartrit tilstræbes blodtryk < 130/80 mmHg og LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l. Evidensniveauer er tilnærmede fra andre patientgrupper.	I-II	C

1. Svær psoriasis er associeret med øget risiko for hjertekarsygdomme. Dette gælder sandsynligvis også for psoriasis artrit, men evidensen er baseret på mindre studier. Den øgede risiko er både en følge af øget forekomst af traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer og kronisk inflammation.

Ved svær psoriasis forstås, at mindst 10% af hudoverfladen er involveret, eller at psoriasis area and severity index (PASI) er mindst 10. Sådanne patienter tilbydes sædvanligvis systemisk terapi. I studier af kardiovaskulære risikofaktorer er svær psoriasis sædvanligvis defineret som behov for systemisk behandling.

Studier har vist at patienter med svær psoriasis har en dødelighed, som er øget med 50 % i forhold til baggrundsbefolkningen (1), hvor den øgede dødelighed overvejende kan tilskrives hjertekarsygdom. Patienter med svær psoriasis har en øget risiko for akut myokardie infarkt (2,3), men også en øget risiko for aterosklerotiske sygdomme i cerebrum og perifert (3,4). Den relative risiko er højest hos unge patienter. Patienter med psoriasis har en øget forekomst af traditionelle risikofaktorer for hjertekarsygdom som overvægt, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidæmi og rygning. Herudover er svær psoriasis i sig selv en uafhængig risikofaktor for hjertekarsygdom. Det skyldes formentlig den kronisk inflammatoriske tilstand, som accelererer den aterosklerotiske proces. Der er kun lavet få studier, hvor der kun er inkluderet patienter med psoriasis artrit, men her er også fundet en øget dødelighed, bekræftende hvad man også har observeret ved reumatoid artrit (5). Der er ikke undersøgt, om psoriasisartrittens sværhedsgrad påvirker risikoen.

2. Tilstrækkelig behandling af sygdomsaktivitet ved psoriasis og psoriasis artrit vil mindske risikoen for hjertekarsygdomme.

Inflammation er en væsentlig komponent i patofysiologien ved både psoriasis og aterosklerose og er muligvis en væsentlig årsag til øget risiko for hjertekarsygdom ved psoriasis. Endnu er der kun publiceret enkelte studier, hvor effekten af antiinflammatorisk behandling er undersøgt ved psoriasis og psoriasis artrit. Et retrospektivt studie har vist, at methotrexat (MTX) behandling af psoriasis reducerede forekomsten af hjertekarsygdomme (6). Dette på trods af øgede homocysteinniveauer, som følge af MTX behandlingen. En forstærket effekt sås derfor hos patienter som udover MTX fik folinsyretilskud. I en undersøgelse af patienter med psoriasisartrit anvendtes aortastivhed som surrogat markør for aterosklerose og der fandtes en signifikant bedring efter anti-TNF behandling (7). Flere studier af patienter med reumatoid artrit støtter, at behandling af den inflammatoriske tilstand ved psoriasis og psoriasis artrit vil mindske risikoen for at udvikle hjertekarsygdomme.

3. Den øgede risiko for hjertekarsygdom findes hos psoriasispatienter med en svær hudinvolvering eller artrit. Denne risiko er mest udtalt hos yngre. For disse patienter skal der ske en tilpasning af risikoscoringsmodellerne for hjertesygdom.

Ved svær psoriasis er den relative hazard ratio omkring 1.5 for hjertesygdom efter justering for alder, køn, rygning, hypertension, hyperlipidæmi og diabetes mellitus [2,3,8,9]. Dette er på niveau med hvad der er fundet hos patienter med reumatoid artrit og diabetes mellitus. Ved mild og moderat psoriasis, uden behov for systemisk behandling, er forekomsten af myokardie infarkt og cerebralt infarkt mindre end ved svær psoriasis [1,2,3,9,10]. Dog muligvis stadig højere end hos personer uden psoriasis. Imidlertid kunne et større hollandsk studie, hvori 87,5 % af patienterne aldrig havde modtaget systemisk behandling, ikke påvise nogen selvstændig betydning af psoriasis på risikoen for at udvikle hjertesygdom [11]. Med stigende alder aftager betydning af psoriasis som selvstændig risikofaktor for hjertesygdom og den er sandsynligvis negliabel hos personer på 70 år og derover [2]. På baggrund af ovenstående er anbefalingen at, man ved svær psoriasis sidestilles med diabetes mellitus af hensyn til risikoen for hjertesygdom. I det omfang at psoriasis artrit kan sidestilles med reumatoid artrit er det muligt, at patienter med mild-moderat psoriasis plus psoriasisartrit har samme risiko for hjertesygdom som patienter med svær psoriasis. Tilpasningen anbefales udført for patienter under 65 år.

4. Udvis forsigtighed ved anvendelse af non-steroide anti-inflammatoriske medikamenter og undgå selektive cyklooxygenase-2-hæmmere.

Non-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAID) anvendes ved psoriasis til at behandle ledindvolvering. Flere NSAID er associeret med øget risiko for hjertesygdom om end i mindre grad end de selektive COX-2-hæmmere [12,13]. Da den kardiovaskulære risiko kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør der anvendes lavest mulig dosis og kortest mulig behandlingsvarighed. Patienter med risikofaktorer for hjertesygdom bør kun behandles efter nøje afvejning af fordele og ulemper. Som smertestillende behandling anbefales paracetamol, evt. givet med depotvirkning.

5. *Ciclosporin og acitretin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med psoriasis, især dem med yderligere risikofaktorer for iskæmisk arteriesygdom.*

Ciclosporin, givet i de doser som anvendes i behandlingen af psoriasis, er i en Cochrane analyse vist at øge middel arterietrykket med 5 mmHg [14], og ciclosporin er kontraindiceret ved ukontrollabel hypertension. Desuden kan ciclosporin medføre hyperlipidæmi [15]. Højdosis ciclosporin behandling, der bl.a. anvendes til organtransplanterede, er vist at øge risikoen for hjertesygdom [16]. Der findes ingen studier af risikoen for hjertesygdom ved lavdosis ciclosporin behandling.

Retinoidet acitretin medfører en dosisafhængig stigning i plasma lipiderne og bør ikke gives til patienter med hyperlipidæmi. Derudover er acitretin vist at nedsætte glucosetolerancen hos psoriasis patienter [17]. Der er kun kasuistiske beretninger om hjertesygdom under acitretinbehandling [18].

For ciclosporin og acitretin bygger anbefalingen hovedsageligt på midlernes indvirkning på de traditionelle risikofaktorer for hjertesygdom. En påvirkning af disse risikofaktorer kan detekteres ved regelmæssige kontroller.

6.

6.1 Kardiovaskulær risikovurdering

Risikoen er forbundet med sværhedsgraden af psoriasis, forekomst af artrit og er specielt forøget hos yngre patienter med svær psoriasis. Derfor skal kardiovaskulære risikoscoringsmodeller tilpasses denne patienttype ved at anvende en multiplikationsfaktor på 1,5, dvs. at der sker en ligestilling med diabetes mellitus. Patienter med svær psoriasis har tillige en ophobning af kardiovaskulære risikofaktorer såsom hypertension, diabetes mellitus, dyslipidæmi og fedme i forhold til normalbefolkningen, (19,20,21) hvorfor disse også bør indgå i en samlet risikovurdering.

6.2 Hypertension

Psoriasis patienter med hypertension skal behandles i henhold til nationale guidelines.

Hos patienter med svær psoriasis eller psoriasisartrit og især hos yngre hermed anbefales blodtryksreduktion <130/80 mmHg.

Alle antihypertensiva er ligeværdige i behandlingen af hypertension, men ACE-I eller AT-II antagonist og β -blokkere kan i sjældne tilfælde forværre psoriasis udbrud (22).

6.3 Hyperkolesterolemie

Den medicinske behandling rettet mod psoriasis (acitretin og cyclosporin) kan i sig selv ændre kolesterolprofilen i ugunstig retning.

Hos psoriasis og psoriasis artrit patienter med mild sygdom kan lav HDL-kolesterol være den eneste lipid abnormitet. Graden af p-HDL-kolesterol reduktion er associeret med sygdommens sværhedsgrad(23).

Statiner anbefales som førstevalgspræparat. Effekten af simvastatin er bedst dokumenteret.

Dyslipidæmi skal i øvrigt behandles efter vanlige retningslinier ud fra en samlet risikovurdering der også medtager de øvrige nævnte risikofaktorer. Hos patienter med sværere grader af psoriasis eller artrit, og især hos yngre anbefales en forstærket indsats

6.4 Livsstilsintervention

Psoriasis er associeret med overvægt og dermed det metaboliske syndrom, defineret ved forekomst af mindst tre af følgende faktorer (øget taljemål, hypertension, forhøjet faste BS, forhøjet p-triglycerid og nedsat HDL-kolesterol)(2). Herudover er psoriasis associeret til diabetes mellitus, hvor en nylig metaanalyse af systematisk kostændring med vægttab og/eller motionsprogram halverer risikoen for udvikling af diabetes(24,25,26).

Rygning er mere hyppigt blandt patienter med psoriasis end baggrundsbefolkningen og er selvsagt vigtigt at intervenere imod også af hensyn til grundsygdommen (27).

Reference Liste

1. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol 143:1493-1499 (2007).
2. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 296:1735-1741 (2006).
3. Ahlehoff O, Gislason G, Charlott M et al: Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish Nationwide cohort study. J Intern Med 10.1111/j. 1365-2796, 2010.02310.x
4. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of

- psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 145:700-3 (2009).
5. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 68:1131-5 (2009).
 6. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS: Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 52:262-267 (2005).
 7. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension* 55:333-8 (2010).
 8. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2009.
 9. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:2411-2418.
 10. Xiao J, Chen LH, Tu YT et al. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1311-1315.
 11. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis May Not be an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Heart Disease Hospitalizations: Results of a Large Population-Based Dutch Cohort. *J Invest Dermatol* 2009.
 12. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:1053-1063.
 13. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Poulsen HE, Rasmussen S, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) among healthy individuals: A nationwide study. *Clin Pharm Ther* 2009;85:190-7.
 14. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007893.
 15. Grossman RM, Delaney RJ, Brinton EA et al. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:648-651.
 16. Marcen R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 Suppl 3:iii3-iii8.
 17. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A et al. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2006;154:83-86.
 18. Royer B, Ziegler F, Muret P et al. Acitretin-associated thrombotic stroke. *Ann Pharmacother* 2002;36:1879-1882.
 19. Qureshi AA, Choi HJ, Setty AR et al. Psoriasis and the Risk of Diabetes and Hypertension. *Arch Dermatol* 2009;145:379-382
 20. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1988;260:641-51.
 21. Drateln CR, Martinez-Abundis E, Balcázar-Munoz BR et al. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:882-885
 22. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606-615.
 23. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I et al Dyslipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001;303:33-39
 24. Neimann AI, Shin DB, Wang X et al. Relevance of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-835
 25. Wakke M, Thio HB, Prens EP et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9
 26. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al . Metabolic Syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54
 27. Fortes C, Mastroeni S, Leffondrè K et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580-1584