

Vappu Rantalaiho

9.11.2023

Nivelpsorin moninainen taudinkuva

Nivelepsi - PsA

- Epidemiologia
- Riskitekijät
- Taudinkuva
- Patogeneesi
- Hoito
- Diagnostiikka
- Hoidon porrastus

PsA epidemiologiaa

- Vakioimattomassa väestössä noin 0.20%
- Ihopsoripotilaista 10-20%
 - Biologista hoitoa saavista 30%
- Yleistymässä
 - Diagnostiikka tarkentunut
- Ihottuma yleensä edeltää
 - 20% samaan aikaan
 - 15% nivelet ensin
- Naiset ja miehet yhtä paljon, yleisin sairastumisikä 30-50 vuotta
- 40%:lla ensimmäisen asteen sukulaisella psori
 - ensimmäisen asteen sukulaisella PsA → riski 27-55x

Riskitekijät

- Psori-ihottuma
 - Vaikea psori
 - Päänahan psori
 - Käänteinen psori (taive- ja genitaalialueet)
 - Kynsisairaus (onykolyysi, kuopakkeet, öljyläikät, hyperkeratoosi)
 - Koebnerin ilmiö (psorileesiot traumakohtiin)
- Obesiteetti
 - Ihopsori + BMI >35 riski x2 vs. ihopsori + BMI <25 (naisilla x6)
- Traumat
 - vrt Koebnerin ilmiö?
- Psorille alistaa
 - Infektiot (streptokokki, HIV, ym)
 - TNF-salpaajat ym lääkkeet

Nivelpsoriaasin ilmenemismuotoja



Tuki- ja liikuntaelinten tautimuodot	Ihopsoriaasi liittyneenä nivelpsoriin	Liitännäissairaudet
<p>Niveltulehdukset</p> <ul style="list-style-type: none">• 2-4 nivelen tulehdus• >5 nivelen tulehdus• Niveliä runteleva niveltulehdus <p>Selkärangan tulehdus</p> <p>Jänteiden kiinnityskohtien tulehdus</p> <p>Daktyliitit</p>	<p>Ihottuma</p> <p>Kynsimuutokset</p>	<p>Muut reumataudin oheissairaudet</p> <ul style="list-style-type: none">• Värikalvon tulehdus• Tulehdukselliset suolistosairaudet <p>Muut liitännäissairaudet</p> <ul style="list-style-type: none">• Metabolinen oireyhtymä, ylipaino• Verenpaineauti, sydän- ja verisuonisairaudet• Tyypin 2 diabetes• Korkeat rasva-arvot• Rasvamaksa• Psykiatriset sairaudet, kuten depressio ja ahdistuneisuus

Oligo-/polyartriitti

- **Oligoartriitti**
 - Epäsymmetrinen alaraajapainotteinen oligoartriitti klassikko
 - Affisio saattaa olla laajempi kuin kliinisesti ilmeistä
 - Koko vartalon MRI
- **Polyartriitti ehkä yleisin tautimuoto**
 - 6-13% CCP-ab + → erosiivinen tauti
- **Tyypilliset nivelet:**
 - Polvi 41%
 - Sormi 26%
 - Lonkka 19%
 - Nilkka 19%
 - Ranne 16%
- Usein mukana myös entesiittejä, daktyliitteja, ranka-affisio

DIP-artriitti

- Yleensä osa polyartriittista taudinkuvaa
- Pelkkä DIP-artriitti noin 5%:lla
 - Erotusdiagnoosiikka artroosiin
 - Kynsimuutokset!!

Mutiloiva artriitti

- Harvinainen, osa polyartriittista taudinkuvaa, 5% potilaista
 - Alkaa DIP-nivelistä
- Osteolyysi, teleskooppimuutokset
- Nuori sairastumisikä, rankamuutokset, kynsimuutokset assosioituvat mutiloivaan tautimuotoon
- csDMARD teho huono estämään progressiota
 - Mahdollisesti TNF α -salpaajataan eivät toimi?

Spondylartriitti

- Pelkkä aksiaalinen affisio 5%:lla potilaista
 - Yleensä mukana artriitteja ja/tai entesiitteja, daktyliitteja
- Sakroiliitti
 - Voi olla unilateraalinen /puuttua 10%:lla
- Progressio
 - Kaularanka voi affisioitua jo alkuvaiheessa
 - Fasettinivelinflammaatio, vaikea kuvantaa
 - Jopa 50%:lla?
 - Läiskittäinen
- Radiologia
 - Paramarginaaliset, asymmetriset syndesmofyytit

	PsSpA	AS / Ax-SPA
Sakroiliitti	Bilat/Unilat/Puuttuu	Bilateraalinen
Progressio	Kaularanka varhain	Klassinen alhaalta ylös
Radiologia	DISH-tyyppiset syndesmofyytit	Klassinen
HLAB27	Voi olla negatiivinen	Yleensä positiivinen
Muuta	Lievempi tauti? Hyvä oirevaste kortisonille? Jopa 25%:lla ei tyypillistä tulehduksellista selkäkipuanamnesia?	

Daktyliitti

- Jossain sairauden vaiheessa 40-50% potilaista
- Yleisin III-IV varpaan säteessä, sormet esiin paremmin
- Akuutti vs. krooninen
- Korkearesoluutioinen MRI:
 - inflammaatio fleksorijänteiden ympärillä entesiitti-tyyppisesti synoviakalvoa ympäröivässä jännekalvossa (fibrous sheath) ja niiden rengassiteissä (pulley)
 - daktyliitinkin patogeneettinen mekanismi entesiitti?

Entesiitti

- 30-50%:lla potilaista
- Yleisin plantaarifaskian ja akillesinsertioit
 - Muita patellajänteen insertio, kyynärpään epikondylit, supraspinatus insertio ja lantion alue
- Kliininen dg haastava
 - Fibromyalgia ylliedustettua PsA, kuinka usein taustalla entesiitti?
- Power doppler
 - Jänneinsertioissa jänneiden paksuuntumista, niukkakaikuisuutta, luisten rakenteiden epäsäännöllisyyttä tai eroosioita sekä verenkierron lisääntymistä.
- MRI
 - Luuydinödeema
 - Koko vartalon MRI → entesiitti-taakkaa tulevaisuuden tutkimus

Entesiitti

- "Synovial enthesial complex",
 - jänteen kiinnityskohta
 - synoviumin rajapinta
 - luu-rustoliitos
 - rasvapatja sekä läheiset bursat
- Reaktio jatkuvasti muuttuviin biomekaanisiin kuormiin
 - avaskulaarinen ja soluton jännerakenne → poikkeava mekaaninen kuormitus / systeeminen inflammaatio → vauriot → tulehdussolujen invaasio ympäröivistä rakenteista → proinflammatoriset sytokiinit → tulehdusreaktio
- Patogeneettisesti entesiitti mahdollisesti PsA:n varhaisin muoto, joka edetessään johtaa synoviitteihin ja artriitteihin

PsA patogeneesi

- Jänteen kiinnityskohdassa mekaaninen rasitus tai trauma käynnistää IL23 erityksen → tyyppi 17 solut erittävät IL22 ja TNF α → inflammaatio, eroosiot ja lopulta patologinen uudisluumuodostus, koska mesenkymaaliset solut erilaistuvat osteoblasteiksi IL22 vaikutuksesta: perifeerisissä nivelissä entesofyytit ja nikamien alueella syndesmofyytit.
 - Perifeerisiin niveliin tyyppin 17 solut, OCP:t ja dendriittisolut päätyvät joko läheisen affisioituneen jännerakenteen tai verenkierron kautta
- Synoviosyytit ja synoviaa infiltroivat lymfosyytit ekspressoivat ylimäärin reseptoriaktivaattorin NF- κ B (RANK) ligandia (RANKL), sekä TNF α :a ja IL17 → OCP:ien erilaistuminen osteoklasteiksi, synoviitti ja luun resorptio / patologinen uudisluumuodostus

PsA patogeneesi

- Immunologista aktivaatiota ihossa, luuytimessä, suolessa sekä paikallisesti jänteiden kiinnityskohdissa ja synovialla
 - Keskeisessä roolissa CD4+ ja CD8+ T-lymfosyytit, sekä ILC (→ IL17A ja IL22)
- Psorin ihoplakissa keratinosyyteistä paljastunut solun oma DNA sitoutuu antibakteriaaliseen peptidiin LL-37 → IFN- α tuotantoa lisääntyy → dendriittisolut vaeltavat imusolmukkeisiin, Th1- ja Th17-solujen erilaistuminen kasvaa → vaeltavat dermikseen, missä vapauttavat IL12, IL17, IL22 ja TNF α sekä muita sytokiineja ja kemokiineja → keratinosyytit proliferoituvat edelleen, mikä johtaa Th1 ja Th17 sekä osteoklasti-prekursori (OCP) solujen lisääntymiseen luuytimessä.
- Suoliston dysbiosin tai ileocolonin inflammaation ajatellaan voivan laukaista IL23 erityis ja tyypin 17 solujen erilaistuminen

TABLE 1 The influence of HLA genotype on clinical subphenotype

Clinical subphenotype	HLA Genotype					
	B*08:01:01		B*27:05:02		C*06:02	
	OR	P	OR	P	OR	P
<u>Asymmetric sacroiliitis</u>	1.97	0.008	0.49	0.07	0.54	0.36
<u>Symmetric sacroiliitis</u>	0.049	0.07	4.16	<0.001	0.47	0.053
<u>Enthesitis</u>	0.81	0.33	3.65	<0.001	1.09	0.68
<u>Dactylitis</u>	1.57	0.019	1.97	0.014	0.67	0.04
<u>Nail disease</u>	2	0.003	0.95	0.86	0.52	0.002

OR: odds ratio. Results were considered significant (bold) when $P < 0.05$.

Hoidot

- Tavoite:
 - Toimintakyvyn ja elämälaadun optimointi
 - Rakenteellisten vaurioiden estäminen
- ➔ mahdollisimman vähäinen tautiaktiiviteetti (remissio epärealistinen)
 - Tutkimuskäytössä Minimal Disease Activity
 - Tutkimusnäyttö hyödytä ad 5v negatiivinen
 - Reaalielämässä kompromissi hyödyt vs haitat
 - DAPSA (TJC + SCJ + CRP + akt-VAS + kipu-VAS)
 - 0-4 remissio, >28 korkea tautiaktiiviteetti

Arat nivelet (68:sta nivelestä)	≤ 1
Turvonneet nivelet (66:sta nivelestä)	≤ 1
PASI tai BSA	≤ 1 ≤ 3
Potilaan Kipu-VAS (0–100 mm)	≤ 15
Potilaan Yleisvointi-VAS (0–100 mm)	≤ 20
HAQ	≤ 0,5
Arat entesiittipisteet (Leeds Enthesitis Indexin kohdista bilateraalisesti)	≤ 1

Potilaan katsotaan saavuttavan **MDA**:n, jos hän täyttää vähintään 5/7 kriteeriä.

Potilaille merkityksellisiä hoidon tavoitteita

- kipujen hallinta
- väsymyksen hallinta ja tavanomaisen sosiaalisen, fyysisen ja psyykkisen toimintakyvyn ylläpitäminen
- työkyvyn ylläpitäminen
- ihopsoriaasin aiheuttaman taakan vähentäminen

Perinteiset antireumaatit



- Metotreksaatti
 - Käytetään yleensä ensilinjassa, kliininen kokemus tukee tätä
 - Vaikka näyttö hyödystä vähäinen
 - Tutkimukset vanhoja ja pienillä annoksilla
 - Yksi uudempi ETA vs MTX, missä MTX sai aikaan 50% paranemisen 30%:lla
 - SC >> PO
 - Hinta 135€/v (po 25mg/vko) - 1400€/v (sc kynä 25mg/vko)
- Sulfasalatsiini
 - Heikko teho niveliin, ei apua ihoon, voidaan preferoida rankatautiin, näyttö?
 - Hinta 760€/v (po 4g/vrk)
- Leflunomidi
 - Yksittäiset potilaat hyötyvät, näyttö vähäistä, teratogeeninen
 - Hinta 300€/v (po 20mg/vrk)
- Siklosporiini
 - Käytetään ihottumaan
- Hydroksiklorokiini
 - Lähinnä haitallista PsA:ssa
- Glukokortikoidit
 - Systemikäyttöä vältettävä
 - Lopetus aktivoi ihottuman
 - Paikallispistokset ok

**Ei radiologisen
progression estoa**

”Huonon” ennusteen merkkejä

- Erittäin aktiivinen tauti, joka huonontaa elämänlaatua
- Polyartriitti
- Nopeasti etenevä tauti
- Suurentuneet tulehdusarvot
- Eroosiivinen tauti
- Pitkäaikaiset toimintakykyä heikentävät vauriot
- Toimintaa rajoittava tulehdus useassa nivelessä tai laajalti rangassa
- Daktyliitti
- Mono- tai oligoartriitti, johon liittyy kynsimuutoksia



Jos perinteiset eivät riitä/sovi



- TNF α -salpaajat
 - Adalimumabi, infliksimabi (biosimilaari)
 - Hinta ADA: 3600-6900€/v (sc 40mg/2vko), INFL: 3000?? €/v (iv 200mg/8vko), 6900€/v (sc 120mg/2vko),
 - Etanersepti (biosimilaari)
 - Hinta 4000-6900€/v (sc 50mg/vko),
 - Golimumabi, sertolitsumabipegoli
 - GOL: 11 412€/v (sc 50-100mg/kk), SER: 10 560 €/v (sc 200mg/2vko)
- IL-17A estäjä
 - Sekukinumabi, iksekitsumabi (, bimekitsumabi)
 - SEK: 13 008€/v (sc 300mg/kk), IKS: 11 808€/v (sc 80mg/kk)
 - Alkuun tiheämpi annostelu

Seuraava vaihtoehto



- IL-23-estäjä
 - Guselkumabi, risankitsumabi
 - GUS: 12 186€/v (sc 100mg/8vko), RIS: 11 812 €/v (sc 150mg/12vko),
- IL-12/23-estäjä
 - Ustekinumabi
 - Hinta 11 052€/v (sc 45-90mg/12vko)
- JAK-estäjä
 - Tofasitinibi, upadasitinibi
 - TOFA: 10 536€/v (po 5mgx2/vrk), UPA: 10 656€/v (po 15mg/vrk)

Jos kaikki on kokeiltu



- Apremilasti
 - Teho yksilöllinen, melko vaatimaton
 - Haitat vähäiset
 - Yhdistelmä biologiseen olisi järkevä optio, paitsi hinta...
 - Hinta 9 288€/v (po 30mgx2/vrk)
- Abatasepti
 - Jos iho ei ole ongelma
 - Tehoaa osalla potilaista perifeerisiin artriitteihin
 - Hinta 11 028€/v (sc 125mg/vko)

Hoidon valinta kohdeoireen mukaan



	Ihopsoriaasi	Perifeerinen artriitti	Entesiitti	Daktyliitti	Aksiaalinen sairaus	Uveiitti	Tulehduksellinen suolistosairaus	Radiologinen progressio
Metotreksaatti	++	+	-	-	-	+	+	-
Apremilasti	+	+	++	++	?	?	-	-
JAK:n estäjät	+(+)	++	++	++	++	?	++UC	++
TNF:n estäjät	++	+++	++	++	+++	+++*	+++*	++
IL-23:n estäjät	+++	++	++	++	-	?	+	?
IL-17:n estäjät	+++	+++	++	++	+++	?	-	++
Ustekinumabi	++	++	++	++	++	?	+++	++
Abatasepti	-	+	?	?	-	?	-	+

+ = kliininen näyttö tehosta

? = liian vähän tai ristiriitaista tietoa

- = ei suositella

UC = ulseratiivinen koliitti

*Muilla TNF:n estäjillä kuin etanerseptillä

CASPAR - luokittelukriteerit

Potilaalla on tulehduksellinen nivelsairaus (artriitti, entesiitti tai spodylartriitti) ja vähintään 3 pistettä seuraavista:

Ihopsoriaasi

- | | |
|---|---------------|
| a) Varma ihotautilääkärin tai reumatologin asettama diagnoosi | a) 2 pistettä |
| b) Anamnestinen tieto potilaalla itsellään | a) 1 piste |
| c) 1.-2. asteen sukulaisella | b) 1 piste |

Daktyliitti

- | | |
|-------------------------------------|------------|
| a) Parhaillaan | a) 1 piste |
| b) Aikaisemmin reumatologin toteama | b) 1 piste |

Juksta-artikulaarinen
uudisluumuodostus röntgenkuvassa

1 piste

RF ja CCP-ab negatiivisuus

1 piste

Tyypilliset kynsimuutokset

1 piste

Erotusdiagnostiikka

SAIRAUS	KROONINEN / AKUUTTI	TULEHDUKSELLINEN	AFFISIOITUNEET NIVELET	SYMMETRISYYS	AKSIAALINEN AFFISIO	TYYPILLINEN RÖNTGEN-LÖYDÖS	LABORATORIO-LÖYDÖKSET	EKSTRA-ARTIKULAARISET MANIFESTAATIO	NAISET:MIEHET-SUHDE
Psoriaasi-artriitti	Krooninen	Kyllä	Isot ja pienet (DIP, daktyliitit)	Vaihtelee	Kyllä/ei	Eroosiot ja uudisluumuodostus	Seronegatiivinen (5-13% RF/CCP-ab +) 50%:lla La/CRP normaali, nivelneste tulehduksellinen, ei kiteitä	Psoriaasi-ihottuma, entesiitit, daktyliitit, tendiniitit, kynsimuutokset	1:1
Nivelreuma	Krooninen	Kyllä	Pienet ja isot (PIP, MCP, ranne, MTP)	Kyllä	Kaularanka	Pehmytkudosturvotus, para-artikulaarinen osteoporoosi, eroosiot, niveraon kaventuminen	Seropositiivinen (n. 80% RF / CCP-ab +) 50%:lla La/CRP normaali, nivelneste tulehduksellinen, ei kiteitä	Subkutaanisat reumakyhmyt, keuhkomuutokset yms, canalis carpi	2-3:1
Artroosi	Krooninen	Ei	Lonkka, polvi, alaselkä, DIP, PIP, MTPI, CMCI	Vaihtelee	LS-ranka, kaularanka	Nivelraon kaventuminen, skleroosi, osteofyytit	Seronegatiivinen, La/CRP normaalit, nivelneste eitulehduksellinen	Ei	1-2:1
Fibromyalgia	Krooninen	Ei	Diffuusi	Kyllä	Tavallaan	Ei mitään	Seronegatiivinen, La/CRP normaalit, ei nivelnestettä	Myalgiat, ärtynyt suoli, unihäiriöt, ärtynyt virtsarakko, päänsärky	9:1
Kihti	Molemmat	Kyllä	MTPI, mikä tahansa nivel	Ei	Yleensä ei	Tooffit, stanssatut eroosiot	Seronegatiivinen, La/CRP kohtauksen aikana koholla, Uraat kohtauksen aikana normaali, muuten koholla, nivelneste tulehduksellinen, Na-uraat kiteet +	Tooffit, näiden mahdollinen infektio, munuaiskivet	1:5-10
Valekihti	Molemmat	Kyllä	Suuri tai keskiuuri artroottinen nivel, krooninessa pikkunivelet	Ei	Alidiagnosoitu	Kondrokalsinoosi polvet, ranteet	Seronegatiivinen, La/CRP kohtauksen aikana koholla, Uraat normaali, nivelneste tulehduksellinen, Ca-pyrafosfaattikiteet +	Assosiaatio hyperparatyreoosiin, hemokromatoosiin, hyperlipidemioihin	1:1(?)

Hoidon porrastus



- Diagnoosin ja hoitoarvion tekee erikoislääkäri
- Perusterveydenhuollossa
 - lieväoireinen PsA → NSAID ja paikallinen glukokortikoidi x2-3
 - ESH:ssa perinteisillä lääkkeillä hoitotasapainoon saatu PsA
 - tarvittaessa jaettu hoitovastuu
- Erikoissairaanhoidossa
 - pitkittynyt/vaikeutunut/pahentunut niveltulehdus
 - tuore
 - moniniveltulehdus (+ muut huonon ennusteen merkit)
 - selkärankareumaa muistuttava tautimuoto
 - lasten nivelpsoriaasi tai epäily sellaisesta
 - raskaana olevan tai raskautta harkitsevan naisen PsA
 - biologista hoitoa ja JAK:n estäjähoitoa saavat potilaat

Yhteenveto?

- Psoriartriitin kliininen kuva on heterogeeninen ja vaihtelee tyypistä toiseen
 - Sairauteen voi liittyä alidiagnostiikka mutta myös ylidiagnostiikkaa
 - Riski alihoidon ja ylihoitoon
 - Komorbiditeetit vaikuttavat elämänlaatuun
- Diagnoosi on kliininen
 - Sukuanamneesi on oleellinen
 - Kynnet, daktyliitit, entesiitit tärkeät
 - Rankaoireet voivat olla omanlaisensa
- Entesiitti oleellinen taudinkuvassa ja patogeneesissäkin
 - Mahdollisesti tulevaisuudessa kuvantamisesta apua tähän
- Lääkekehitys aktiivista