

<http://hdl.handle.net/1765/100818>



# Summery & Samenvatting



## SUMMARY

This thesis focuses on the relationship between psoriasis and liver diseases, especially non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis. In the first part of this thesis, we will focus on the systemic inflammation in psoriatic patients and in the second part on the prevalence and monitoring of liver diseases in these immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs). In addition, we also investigate the relationship between two other IMIDs, psoriatic arthritis (PsA) and rheumatoid arthritis (RA), and the prevalence of concomitant liver diseases.

In **chapter 1** we present a general introduction to this thesis. We describe the epidemiology, clinical features, pathology, etiology, disease burden and therapy of psoriasis. Hereafter we provide a short overview of PsA and RA. In the third part of the introduction, we will focus on NAFLD and liver fibrosis. We will provide an insight on psoriasis and its comorbidities and the available evidence on the relation between psoriasis and liver diseases. In the last part of the introduction we describe ways to monitor liver toxicity, especially during methotrexate (MTX) use, according to national guidelines. This chapter ends with the motivation and aims of this thesis.

### Part 1: Systemic inflammation in psoriasis

In **chapter 2** we performed a systematic review and meta-analysis of the literature to determine the extent to which systemic inflammation is elevated in patients with psoriasis compared with healthy controls. We selected representative pro -and anti- inflammatory markers including interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, C-reactive protein (CRP), intracellular adhesion molecule (ICAM)-1, E-selectin and tumour necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ). Differences in these serum marker levels between patients and controls were pooled as standard mean difference (SMD) using a random-effects model. Seventy-eight studies were included, comprising a total of 7,852 individuals of which 3,085 had psoriasis. Overall, they had a severe (psoriasis area severity index (PASI) of 17.7) plaques (64%) psoriasis without signs of arthritis. The pooled SMDs were higher in patients with psoriasis than in healthy controls for IL-6 (1.32), CRP (1.83), TNF $\alpha$  (1.32), E-selectin (1.78) and ICAM-1 (1.77). No significant differences of the SMD were seen for IL-1 $\beta$  and IL-10. This meta-analysis suggests modest but significantly elevated levels of the pro-inflammatory cytokines in the serum of psoriasis patients with predominantly severe disease compared with controls with at most a difference of two points. This is independent of age, gender, disease severity and psoriasis type

In **chapter 3** we compare the distribution of serological pro -and anti- inflammatory markers (IL-6, IL-10, IL12P70, IL17A, IL17F, IL22, IL23, TNF $\alpha$  and CRP) between patients with psoriasis (PSO), psoriatic arthritis(PsA), rheumatic arthritis (RA) and in healthy

controls. In addition, using data of a cross sectional study, we identify factors associated with elevated levels of systemic inflammatory markers. We included a total of 601 patients, comprising 180 PSO, 154 PsA, 136 RA and 131 healthy controls. RA patients demonstrated to have the most pronounced pro-inflammatory status followed by PsA. The least amount of systemic inflammation was observed in PSO patients. In the multivariate analysis, CRP was associated with disease severity ( $\beta$ 6.9 SE 1.8), pain medication ( $\beta$ 4.2 SE 1.9) and SF 36's physical impairment ( $\beta$ -0.25 SE 0.09). Furthermore, IL-6 was associated with type of disease, male gender and systemic medication and IL-10 with type of disease.

## Part 2: Liver disease in relation to psoriasis

In **chapter 4** we assess whether elderly persons with psoriasis have a higher prevalence of NAFLD compared to a reference population in a large population-based study; the Rotterdam Study. Furthermore, we evaluate to what extent this association depends upon other known risk factors for NAFLD. Of 2292 participants over 65 years old, abdominal ultrasonography and psoriasis data were collected. The prevalence of NAFLD was 46.2% in psoriasis subjects compared to 33.3% for the reference population ( $p=0.005$ ). Psoriasis was significantly associated with NAFLD (adjusted OR=1.7, 95%CI 1.1-2.6). This association remained significant after adjustment for alcohol consumption, pack-years and smoking status, presence of metabolic syndrome and alanine aminotransferase (ALT).

In **chapter 5** we describe the association between psoriasis and liver fibrosis compared to subjects without psoriasis within the population-based Rotterdam study. 1535 participants of this study had been screened for liver fibrosis using transient elastography. Prevalence of advanced liver fibrosis was 8.1% in psoriasis patients compared to 3.6% in the reference group ( $p=0.05$ ). The increased risk of advanced liver fibrosis in psoriasis patients remained after adjustment for the following risk factors of liver fibrosis: age, gender, alcohol consumption, presence of the metabolic syndrome, steatosis and ALT (OR 2.57 (95%CI: 1.00-6.63). This study suggests that elderly persons with mild psoriasis without any systemic anti-psoriatic medication are two times more likely to have advanced liver fibrosis irrespective of common risk factors, especially in those participants with pre-existing NAFLD.

In **chapter 6** we evaluate and compare the distribution of the enhanced liver fibrosis (ELF) test, apply existing cut-offs for hepatic patients and healthy controls, and compare it to the corresponding procollagen-3 N-terminal peptide (P3NP) test among patients with psoriasis (PSO), psoriatic arthritis (PsA), rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls. In total 531 patients were included in this cross-sectional study. The prevalence of an increased ELF ( $>11$ ) and P3NP test was highest in RA patients (7.7% and 6.1% respectively) followed by PSO patients (1.7% and 5.2%) and PsA (0.7% and 1.3%). The

distribution of the ELF score was smaller compared to P3NP values (mean  $9.15 \pm 0.92$  and  $8.37 \pm 4.30$ ; range 6.53-13.05 and 0.53-63.88). All subgroups with moderate to severe disease severity had higher ELF scores and P3NP values. Furthermore, increased ELF scores were associated with increased age, male gender and use of liver toxic medication. This explorative study suggests that the ELF test is worthwhile validating as a more accurate, non-sequential predictor of liver fibrosis in inflammatory diseases. Secondly, liver fibrosis may be seen more frequent in patients with inflammatory arthritis than would be expected based on the available literature.

In **chapter 7** we investigated the applicability of the ELF test among an outpatient group of patients with psoriatic arthritis (PsA) and rheumatoid arthritis (RA) and whether abnormal test outcomes are related to different markers of disease activity and level of inflammation present in PsA and RA patients. In addition, we evaluated the effect of MTX use on the ELF test outcomes. In total 281 patients with PsA or RA were included. An increased ELF test ( $>9.8$  and  $>11$ ) was found in 36.2% and 7.7% of RA patients and in 13.2% and 0.7% of PsA patients. In the multivariate linear model for PsA, ELF was not associated with disease activity. In RA patients using the 9.8 cut-off value, significant differences were only observed for disease activity score (DAS) and CRP ( $p=0.04$  and  $0.01$ ) and when using the cut-off value of 11 only for BSE. No association was found when using the logistic regression model. The ELF test may be a promising noninvasive screening and monitoring tool for liver fibrosis, which is minimally influenced by disease activity of PsA and RA, however further validation is necessary.

### **General discussion and perspectives**

In **chapter 8** the main findings of the studies as presented in this thesis are discussed and placed into its perspective. First, we discuss systemic inflammation in psoriasis followed by the relationship between psoriasis and different liver diseases; summarized as "*hepato-psoriatica*", and the influence of the metabolic syndrome and use of liver toxic medication. Next, we provide guidance for monitoring liver toxicity in patients with psoriasis summarized in a clear flowchart. The discussion ends with recommendations for future research related to concomitant liver disease in psoriasis patients.

## SAMENVATTING

Dit proefschrift focust zich op de relatie tussen psoriasis en leverziekten en in het bijzonder de niet-alcoholische leververvetting ('non-alcoholic fatty liver disease', NAFLD) en leverfibrose. In het eerste deel van dit proefschrift focussen we ons op de systemische inflammatie bij psoriasis en in het tweede deel op het voorkomen van deze leverziekten bij patiënten met psoriasis en de monitoring van levertoxiciteit bij gebruik van medicatie tegen psoriasis. In aanvulling hierop bestuderen we nog een tweetal andere inflammatoire ziekten, namelijk artritis psoriatica en reumatoïde artritis en hun relatie tot het voorkomen van leverziekten, de monitoring van leverfibrose en inflammatoire status.

In **hoofdstuk 1** geef ik een algemene inleiding op dit proefschrift. Allereerst beschrijven we de epidemiologie, klinische kenmerken, pathologie, etiologie, de ziektelast en de behandeling van psoriasis. Daarna geven we een kort overzicht van de twee andere inflammatoire ziekten namelijk artritis psoriatica en reumatoïde artritis. In het derde deel geven we een overzicht van NAFLD en leverfibrose. In het hierop volgende hoofdstuk gaan we in op de comorbiditeit bij psoriasis in het algemeen en daarna zoomen we in op de reeds bestaande kennis over de relatie tussen leverziekten en psoriasis. In de een na laatste paragraaf beschrijven we de manier van monitoring van leverfibrose, in het bijzonder bij methotrexaat gebruik, zoals het momenteel verloopt volgens de verschillende richtlijnen in de dermatologie en reumatologie. Het hoofdstuk eindigt met de motivatie en doelen van dit proefschrift.

### Deel 1: Systemische inflammatie in psoriasis

In **hoofdstuk 2** rapporteren we de resultaten van een meta-analyse waarvoor we de literatuur systematisch hebben onderzocht om te bepalen in welke mate systemische inflammatie verhoogd is bij psoriasis patiënten ten opzichte van een gezonde controle populatie. We hebben hiervoor de volgende representatieve pro- en anti-inflammatoire markers geselecteerd; interleukine (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, C-reactive protein (CRP), intracellulair adhesie molecuule (ICAM)-1, E-selectin en Tumour necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ). Om de verschillen weer te geven, is gebruik gemaakt van een random-effect model van het gepoolde verschil in de gemiddelde waarde ofwel standard mean difference (SMD). Achteenzeventig studies zijn geïnccludeerd. Hierin bevinden zich 7852 personen waarvan er 3085 psoriasis hebben. De patiënten met psoriasis hebben voornamelijk een ernstige (Psoriasis Area Severity Index of PASI van 17.7) plaque vorm (64%) en hebben geen klachten van artritis. De gepoolde SMD's waren hoger in psoriasis patiënten dan in de gezonde controles in geval van IL-6 (1.32), CRP (1.83), TNF $\alpha$  (1.32), E-selectin (1.78) en ICAM-1 (1.77). Er werd geen significant verschil van de SMD's gezien voor IL-1 $\beta$  en IL-10. Deze meta-analyse suggereert dat er een beperkte maar significante verhoging is van het niveau van de pro-inflammatoire markers in psoriasis patiënten met voornamelijk

ernstige psoriasis in vergelijking met gezonde controles met ongeveer twee punten. Dit lijkt onafhankelijk te zijn van de leeftijd, geslacht, ernst van de ziekte en het type psoriasis.

In **hoofdstuk 3** vergelijken we de distributie van serologische pro- en anti-inflammatoire markers (IL-6, IL-10, IL12P70, IL17A, IL17F, IL22, IL23, TNF $\alpha$  en CRP) in psoriasis patiënten (PSO), patiënten met artritis psoriatica (PsA), reumatoïde artritis (RA) en in gezonde controles. Hiernaast identificeren we factoren waarmee de verhoging van de inflammatoire markers geassocieerd zijn in een cross-sectioneel onderzoek. Hiervoor hebben we 601 patiënten geïncludeerd, bestaande uit 180 patiënten met PSO, 154 met PsA, 136 met RA en 130 controles. In het algemeen hebben RA patiënten de meest uitgesproken inflammatoire status gevolgd door PsA patiënten. De laagste inflammatoire status werd gezien bij de patiënten met PSO. In de multivariate analyse blijkt CRP geassocieerd te zijn met de ernst van de ziekte ( $\beta$ 6.9 SE 1.8), pijnmedicatie ( $\beta$ 4.2 SE 1.9) en mate van lichamelijke beperking volgens de SF36 vragenlijst ( $\beta$ -0.25 SE 0.09); verder was IL-6 geassocieerd met het type diagnose, mannelijk geslacht en systemische medicatie, en IL-10 was geassocieerd met eveneens het type diagnose.

## Deel 2: Leverziektes in relatie tot psoriasis

In **hoofdstuk 4** bekijken we binnen de context van de "Rotterdam Studie", naar de prevalentie van NAFLD bij ouderen met psoriasis in vergelijking tot controles. Bij 2292 deelnemers van 65 jaar of ouder werd een abdominale echo vervaardigd en werd tevens bekeken of ze psoriasis hadden. De prevalentie van NAFLD was 46.2% bij deelnemers met psoriasis in vergelijking tot 33.3% in deelnemers zonder psoriasis ( $p=0.005$ ). Psoriasis was significant geassocieerd met de aanwezigheid van NAFLD. Deze associatie bleef significant na correctie voor andere risicofactoren zoals alcoholgebruik, roken, de aanwezigheid van het metabool syndroom en verhoging van alanine aminotransferase (ALAT) (aangepaste OR=1.7, 95% CI 1.1-2.6).

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de associatie tussen psoriasis en leverfibrose in deelnemers van de "Rotterdam Studie". 1535 deelnemers zijn door middel van een Fibroscan<sup>®</sup> (transiente elastografie) beoordeeld op de aanwezigheid van leverfibrose. Een leverstijfheidmeting boven de 9.5kPa is geassocieerd met de aanwezigheid van ernstige fibrose, dat wil zeggen fibrose stadium 3 of 4 op een totaalscore van 4. De prevalentie van ernstige leverfibrose in psoriasis patiënten was 8.1% vergeleken met 3.6% in de referentie populatie ( $p=0.05$ ). De verhoogde kans op aanwezigheid van ernstige leverfibrose in psoriasis patiënten bleef aanwezig als er werd gecorrigeerd voor andere bekende risicofactoren (leeftijd, geslacht, alcohol gebruik, aanwezigheid van het metabool syndroom, leververvetting en ALAT) die geassocieerd zijn met leverfibrose (OR 2.57 (95%CI: 1.00-6.63)). Deze studie suggereert dat ouderen met een milde vorm van psoriasis zonder gebruik van systemische anti-psoriatische medicatie een tweemaal

verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van leverfibrose onafhankelijk van andere risicofactoren. Dit gold speciaal voor de groep deelnemers met al reeds aanwezige leververvetting.

In **hoofdstuk 6** evalueren we een bekende diagnostische test voor leverfibrose binnen de hepatologie, die momenteel nog niet wordt toegepast binnen diagnostiek naar leverfibrose bij inflammatoire aandoeningen zoals psoriasis, artritis psoriatica en reumatoïde artritis. Deze ELF test ("enhanced liver fibrosis test") vergelijken we met de momenteel gebruikelijke procollagen-3 N-terminal peptide (P3NP) test. We zijn specifiek geïnteresseerd in de mate van spreiding van ELF testuitslagen in psoriasis patiënten (PSO), patiënten met artritis psoriatica (PsA), reumatoïde artritis (RA) en in gezonde controles. In het geval van de ELF test gebruiken we een tweetal bestaande referentiewaarden; die voor gezonde personen ( $>9.8$ ) en voor patiënten met bekende leverziekten ( $ELF > 11$ ). In dit cross-sectionele onderzoek werden 531 patiënten geïncludeerd. In RA patiënten werd het vaakst een verhoogde testuitslag gezien: bij de ELF ( $>11$ ) en P3NP test respectievelijk in 7.7% en 6.1% van de patiënten, gevolgd door PSO patiënten (1.7% en 5.2%) en PsA patiënten (0.7% en 1.3%). ELF had een kleinere mate van spreiding vergeleken met P3NP (gemiddelde  $9.15 \pm 0.92$  en  $8.37 \pm 4.30$ ; reikwijdte 6.53-13.05 en 0.53-63.88). De patiënten met een ernstigere vorm van PSO, PsA en RA hadden hogere scores van de ELF test en de P3NP waarden. Verder bleek de ELF testuitslag geassocieerd met een hogere leeftijd, mannelijk geslacht en het gebruik van levertoxische medicatie. De ELF test dient verder onderzocht te worden als potentieel eenvoudigere en mogelijk meer betrouwbare test in het opsporen van leverfibrose in patiënten met inflammatoire ziekten. Op basis van dit cross sectioneel onderzoek kan voorzichtig geconcludeerd worden dat leverfibrose mogelijk wel meer voorkomt in artritis patiënten dan op basis van eerder literatuuronderzoek verwacht kan worden.

In **hoofdstuk 7** onderzoeken we specifiek of verhoogde ELF waarden gerelateerd zijn aan de mate van ziekte activiteit en inflammatoire status bij patiënten met artritis psoriatica (PsA) en reumatoïde artritis (RA). In aanvulling evalueren we of het gebruik van methotrexaat effect heeft op de ELF testuitslag. In totaal werden er 281 artritis patiënten geïncludeerd. Een verhoogde ELF waarde ( $>9.8$  en  $>11$ ) was aanwezig bij 36.2% en 7.7% van de RA patiënten en bij 13.2% en 0.7% of PsA patiënten. ELF was niet geassocieerd met de ziekte activiteit van PsA in het multivariabel model. In RA patiënten werd een associatie gezien tussen DAS (disease activity score) en CRP ( $p=0.04$  en  $0.01$ ) en de referentiewaarde tot 9.8 en bij de referentie waarde van de ELF tot 11 lijkt alleen BSE geassocieerd. Geen associaties werden gevonden in het logistische regressie model. De ELF test is een veelbelovende methode voor screening op leverfibrose in artritis patiënten welke maar minimaal lijkt te worden beïnvloed door de ziekte activiteit. Verdere validatie van de ELF test in deze patiëntengroep is nodig.



### **Algemene discussie en toekomst**

In **hoofdstuk 8** worden de belangrijkste bevindingen in dit proefschrift besproken en in perspectief geplaatst. Eerst bediscussiëren we weer de systemische inflammatie gevolgd door de relatie van psoriasis met leverziekten, samengevat in de term "*hepatopsoriatica*". We bespreken de invloeden van het metabool syndroom en medicatie. Het volgende gedeelte zal aanbevelingen geven rondom monitoring van de lever vormgegeven in een stroomdiagram. Het discussie hoofdstuk eindigt met aanbevelingen en suggesties voor toekomstig onderzoek.