

Dansk Reumatologisk Selskabs Kliniske Retningslinje for Diagnostik, Behandling og Monitorering af Psoriasisartrit	2
Definition og Diagnosekodning.....	3
Relevante ICD-10 Koder	3
Patogenese og Epidemiologi.....	3
Klassifikation og Diagnose	4
Symptomer	4
Kliniske fund.....	4
Klinisk biokemi/serologi.....	4
Billeddiagnostik.....	5
<i>Røntgenundersøgelse</i>	<i>5</i>
<i>Ultralydscanning.....</i>	<i>5</i>
<i>MR-scanning.....</i>	<i>5</i>
Klassifikation	5
<i>Moll & Wright kriterier:</i>	<i>6</i>
<i>CASPAR kriterier:.....</i>	<i>6</i>
Prognostiske Faktorer og PsA fænotyper	6
Behandling	7
Analgetisk behandling.....	8
Glukokortikoidbehandling.....	9
DMARD behandling.....	9
<i>Methotrexat.....</i>	<i>9</i>
<i>Leflunomid</i>	<i>10</i>
<i>Sulfasalazin.....</i>	<i>10</i>
<i>Cyclosporin.....</i>	<i>10</i>
<i>Kombinationsbehandling med DMARDs.....</i>	<i>10</i>

Behandling med Biologiske DMARDs	10
<i>Behandlingsindikation med biologiske DMARDs</i>	11
Non-farmakologisk behandling	12
<i>Fysisk aktivitet, fysio-/ergoterapi og rehabilitering</i>	12
<i>Patientundervisning og vejledning</i>	12
<i>Kirurgisk behandling</i>	12
Kardiovaskulær sygdom ved PsA	13
Kontrol og Vurdering af Behandlingseffekt	13
Danbio	13
Biokemi	14
Billeddiagnostik	14
Referencer	14
Flowchart	16
Relevante Hjemmesider	16
Forfattere og Redigeringsdatoer	16

Dansk Reumatologisk Selskabs Kliniske Retningslinje for Diagnostik, Behandling og Monitorering af Psoriasisartrit

Nærværende retningslinje omhandler de perifere manifestationer af psoriasisartrit. Diagnostik og behandling af psoriasis relateret spondylartrit (SpA) behandles særskilt i DRS's klinisk retningslinje for SpA

(http://www.danske-reumatologisk-selskab.dk/fileadmin/DRS/kliniskeretningslinjer/SpA_retningslinie_DRS.pdf).

Biologisk behandling af psoriasis omtales i retningslinje fra Dansk Dermatologisk Selskab:

<http://www.dds.nu/?p=13&la>

Der henvises desuden til RADS lægemiddelrekommandation for biologisk behandling af reumatologiske lidelser:

<http://www.regioner.dk/Sundhed/Medicin/Rådet+for+Anvendelse+af+Dyr+Sygehusmedicin+RADS/~media/37EB6D087C0748DFA4DBFBAFB49D151D.ashx>

- og tilsvarende for dermatologiske lidelser:

<http://www.regioner.dk/Sundhed/Medicin/Rådet+for+Anvendelse+af+Dyr+Sygehusmedicin+RADS/~media/CD92B620B0A44474B92950AAA62B9F54.ashx>

Definition og Diagnosekodning

Psoriasisartrit (PsA) er en kronisk, inflammatorisk gigtsygdom, der oftest optræder i relation til psoriasis. PsA er karakteriseret ved inflammation i perifere led og det aksiale skelet samt ekstraartikulære manifestationer i form af entesit, daktylit og negledystrofi. Sværhedsgraden og forekomsten af de forskellige manifestationer kan være særdeles varierende således at klinikken umiddelbart kan være forenelig med reumatologiske sygdomsenheder som seronegativ reumatoid artrit og ankyloserende spondylit.

Relevante ICD-10 Koder

Primære koder

- M073A Psoriasis artrit uden nærmere specifikation
- M073B Anden psoriatisk arthropati

Koder ved specifikke tilstande

- M070 Psoriatisk artrit i distale interfalangealled
- M071 Arthritis psoriatica mutilans

De primære koder kan angives i DANBIO stamdatamodul. Der vælges den diagnosekode som bedst beskriver patientens kliniske tilstand og behandlingsbehov. Ved overvejende spondylartropati henvises til SpA retningslinier.

Patogenese og Epidemiologi

Forekomsten af PsA er ikke nøjagtigt fastslået blandt andet grundet manglende konsensus om klassifikationskriterier. Prævalensen er angivet fra 0,04% til 0,1%, men det er samtidig vurderet, at PsA forekommer hos op mod 30% af patienter med psoriasis (prævalens 1-3%), hvorfor forekomsten af PsA kan være undervurderet (1). Debuttidspunktet for PsA er typisk i 40-50 års alderen og ofte 5-10 år efter symptomer på psoriasis, men debut af ledsygdommen før hudkomponenten optræder hos 10-15%. PsA forekommer lige hyppigt hos begge køn, dog er mænd overrepræsenteret i undergruppen af psoriasis associeret axial spondylit.

PsA er en immuninflammatorisk sygdom, der er associeret med en lang række genetiske markører. Betydningen af den genetiske komponent er illustreret ved mere end 25 gange højere risiko for PsA hos søskende til PsA patienter end hos baggrundsbefolkningen.[2].

PsA er karakteriseret ved T-cellemediert inflammation af synovialis, men til forskel fra reumatoid artrit kan immunresponsen ligeledes være rettet mod det aksiale skelet (og knoglefæstet for bindevæv).[3] Infektioner og mikrotraumer har været foreslået som mulige initiatører for den immuninflammatoriske sygdomsproces, men den konkrete viden om udløsende miljø- og genetiske faktorer må for nuværende beskrives som sparsom.

Klassifikation og Diagnose

Symptomer

Patienten, som oftest har psoriasis (eventuelt ikke erkendt) eller disposition herfor, henvender sig med smerter og hævelse af et til flere ekstremitetsled.

Patienten kan tillige have hælsmarter, smerter i brystkassen, ryggen, balden, hoften og andre lednære områder. Typisk opleves smerter og stivhed under eller forværres ved inaktivitet, evt. natlige, værst om morgenen og lindres ved mobilisering.

Kliniske fund

Perifer artrit ved PsA er som regel asymmetrisk, mono-til oligoartikulær, men kan også være polyartikulær som ved RA. Både store og små led kan rammes af artrit. Specielt for PsA optræder artrit af DIP-led, som kan være mutilerende (teleskopfingre).

Aksial sygdom med sakroiliit og spondylit viser sig som inflammatoriske rygsmerter med ømhed af sakroiliacalet, nedsat bevægelighed af rygsøjlen i sagital og frontal planet og påvirket thoraxekspansion som ved SpA.

Daktylit med diffus hævelse af en eller flere fingre og/eller tæer skyldes synovit, tenosynovit og entesit med bløddelsødem.

Entesit kan være lokaliseret til hælen, knæet, hoften, albuen og skulderen og skyldes inflammation ved sener, ligamenter og kapseltilhæftning.

Patienten kan have pågående psoriasis i hud og negle med onykolyse, hyperkeratose og fingerbølprikning.

Af ekstraartikulære manifestationer ses konjunktivit, uveit, circinat balanit og inflammatorisk tarmsygdom.

Det bemærkes, at den individuelle patients ledmanifestationer over tid kan transformere fra én klinisk præsentation til en anden, ex. fra initial oligoartrit til polyartrit ligesom patientens risikoprofil (se nedenfor) kan progrediere fra lav til høj risiko.

Klinisk biokemi/serologi

Akutte fasereaktanter: Uspecifikt påvirkede inflammationsparametre kan optræde under aktivitet i sygdommen.

Hyperurikæmi: Betinget af hudkomponenten og eventuel comorbiditet med metabolisk syndrom kan ses forhøjet plasma-urat både med og uden kliniske holdepunkter for arthritis urica.

Reumafaktorer/ACPA: Anticyklisk citrullineret peptid antistoffer (ACPA) kan forekomme hos 5-10% af patienter med polyartikulær involvering og give differentialdiagnostiske vanskeligheder overfor reumatoid artrit. I henhold til CASPAR klassifikationen for PsA udelukker seropositivitet ikke diagnosen PsA.

HLA-B27: Hos ca. halvdelen af patienter med PsA og aksial involvering findes genotypen HLA-B27. Ved isoleret perifer ledsygdom optræder HLA-B27 på niveau med baggrundsbefolkningen. Ved perifer PsA indgår HLA-B27 ikke i den diagnostiske udredning.

Billeddiagnostik

Kan omfatte røntgenundersøgelse, ultralydsscanning og MR.

Røntgenundersøgelse

Erosioner er hyppige, især i relation til DIP- og PIP-led og optræder ofte asymmetriske og kan ledsages af periostale belægnings. "Busket/spikulerende" knogledannelse kan ses både i relation til erosionerne og ved sene- og ligamentinsertioner. Undertiden ses akroosteolyse med resorption af processus unguicularis. Sjældent ses "pencil in cup" figurationen med udtalt knogleresorption af phalanges, hvorved den normale struktur af fingeren kollapser medførende "teleskopfinger". Ankylose kan forekomme som slutstadium af svær erosiv perifer ledsygdom.

Sacroiliit er ofte asymmetrisk i modsætning til Mb. Bechterew, og involveringen af columna er ofte segmentær og med brodannelse på enkelte, ofte thorakale niveauer. I sakroiliicaledene ses asymmetriske erosioner i ledspalten ledsaget af sklerosering af knoglevævet.

Ultralydsscanning

Ultralydsscanning kan visualisere bløddelsforandringer, og kan af erfaren UL-undersøger anvendes diagnostisk ved mistanke om entesit, daktylit og artrit.

MR-scanning

MR-scanning er en følsom metode til påvisning af sygdomsaktivitet og strukturel skade i form af erosioner, synovial inflammation, entesit og knoglemarvsødem. Ved aksial artrit kan MR modsat rgt. detektere osteit/inflammation som led i sakroiliit og spondylit med randlisteinflammation i hvirvelkorpora.

Klassifikation

Diagnosen PsA stilles klinisk ud fra anamnesen, objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud, suppleret med serologi og biokemi med reference til Moll and Wright (3) og/eller CASPAR klassifikationen (4), idet begge kan anvendes uden præference. Der kan med fordel anvendes Danbio diagnosemodul ved kortlægning af patientens sygdomsmanifestationer og diagnostiske profil. Som tidligere angivet er der fortsat manglende konsensus vedrørende klassifikations- og diagnostiske kriterier for PsA.

De fleste kliniske studier fra før 2006, men også nyere studier omhandlende afprøvning af biologisk medicin, er baseret på patientpopulationer som er defineret ud fra Moll & Wright kriterier.

Moll & Wright kriterier:

- Inflammatorisk artrit (perifer artrit og/eller sakroiliit eller spondylit)
- Tilstedeværelse af psoriasis
- Fravær af serologisk test for reumatoid artrit
- Alle skal være opfyldte

CASPAR kriterier:

- Obligt frembyder patienten inflammatorisk ledsygdom: artrit og/eller spondylit og/eller entesit. Herudover kræves mindst 3 af følgende:
 1. Tegn på psoriasis *(enten a, b eller c), max 2 point:
 - a. Nuværende psoriasis bedømt ved reumatolog eller dermatolog: 2 point
 - b. Tidligere psoriasis oplyst af patient, egen læge, dermatolog, reumatolog eller anden kvalificeret sundhedspersonale: 1 point
 - c. Familiært disposition med psoriasis hos første eller andengrads slægtninge ifølge patienten: 1 point
 2. Psoriasis negledystrofi med nuværende onykolyse, pitting eller hyperkeratose: 1 point
 3. Reumafaktor negativ: 1 point (hvis positiv gives ingen point)
 4. Dactylit (enten a eller b): 1 point
 - a. nuværende med hævelse af hel digitus
 - b. tidligere dactylit registreret af en reumatolog
 5. Radiografisk tegn på jukstaartikulær knoglenydannelse med dårligt defineret ossifikation nær ledflader, men ikke osteofytter, på almindelig røntgen af hænder og fødder, 1 point

Prognostiske Faktorer og PsA fænotyper

Analogt til RA er forekomsten af mange involverede led ved PsA (≥ 5 led), forhøjet akut faserespons (CRP), stort forbrug af immundæmpende lægemidler - specielt anvendelse af steroidpræparater - korreleret til progressiv destruktiv sygdom (5,6,7).

Forekomsten af visse vævstyper (HLA-B27, HLA-DQ3) har negativ prædiktiv værdi for udvikling af destruktiv ledsygdom (8,9). Kvinder er i et studie beskrevet at progrediere mere end mænd.

Patienter med alvorlig aktiv destruerende ledsygdom har, igen analogt til forholdene ved RA, en øget mortalitet (standardised mortality rate 1.62) (10). Mortaliteten er relateret til omfanget af involverede led, forhøjet akut faserespons og stort behov for medicinering (11). Dødsårsagen er, som for normalbefolkningen, hyppigst kardiovaskulær sygdom (11,12,13,14). Udviklingen af PsA hos patienter med psoriasis under 40 år synes relateret til gener som koder for forskellige HLA-undertyper.

Behandling

Behandlingen følger DRS behandlingsalgoritmen (figur). I henhold til denne skelnes mellem behandling med NSAID, ad hoc behandling med glukokortikoid og sygdomsmodificerende behandling med DMARDs og biologiske lægemidler.

Behandlingen tilpasses patientens PsA-fænotype og sværhedsgrad i henhold til GRAPPAs definitioner (se Table 2 + 3 nedenfor). Der skelnes indledningsvis mellem patienter med lav og høj risiko for udvikling af destruktiv ledsygdom. Patienter med høj risiko, og dermed dårlig prognose, kendetegnes ved et eller flere af følgende karakteristika:

1. polyartrit (≥ 5 afficerede led)
2. CRP-forhøjelse
3. strukturel ledskade påvist ved røntgen
4. Højt forbrug af glukokortikoid
5. Debut i ung alder
6. Spondylit / HLA-B27

Patienter med høj risiko behandles med biologisk lægemiddel såfremt behandlingsmålet ikke opnås ved non-biologisk behandling.

Patienter med lav risiko, og dermed god prognose, frembyder ingen af førnævnte karakteristika og vil som udgangspunkt ikke kvalificere til biologisk behandling.

Nedenstående anbefalinger retter sig mod PsA med perifer ledinvolvering. Ved axial PsA henvises til DRS's kliniske vejledning for spondylartrit. Den farmakologiske behandling tilrettelægges i øvrigt under hensyntagen til behandling af hudkomponenten. Ved moderat til svær psoriasis som kræver systemisk behandling anbefales dermatologisk/reumatologisk konferenceaktivitet mhp. at udarbejde en fælles behandlingsplan.

PsA præsenterer sig fænotypisk på mange måder og inddeling af sygdommen i sværhedsgrader og en generel definition af behandlingsmål kan derfor være vanskelig. Nedenfor (Table 2) er vist GRAPPA's forslag til inddeling af PsA i 3 sværhedsgrader for hver af 5 sygdomsdomæner. Der er ikke behandlingsvejledninger koblet til disse sværhedsgrader, idet der kun i ubetydeligt omfang foreligger videnskabelig evidens for behandling af andet end perifer polyartrit, axial artrit og hudmanifestationen.

Table 2 Disease severity [3]**

Disease	Mild	Moderate	Severe
Peripheral arthritis	<5 joints No damage on x-ray No LOF QOL-minimal impact Pt evaluation mild	≥5 joints (S or T) damage on x-ray IR to mild Rx Mod LOF Mod impact on QOL Pt evaluation mod	≥5 joints (S or T) Severe damage on x-ray IR to mild-mod Rx Severe LOF Severe impact on QOL Pt evaluation severe
Skin disease	BSA <5, PASI <5, asymptomatic	Nonresponse to topicals, DLQI, PASI <10	BSA >10, DLQI >10 PASI >10
Spinal disease	Mild pain No loss of function	Loss of function or BASDAI >4	Failure of response
Enthesitis	1-2 sites No loss of function	>2 sites or loss of function	Loss of function or >2 sites and failure of response
Dactylitis	Pain absent-to-mild Normal function	Erosive disease or functional loss	Failure of response

BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disability Activity Index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; IR, inadequate response; LOF, loss of physical function; PASI, Psoriasis Activity Severity Score; QOL, quality of life; S, swollen; T, tender.

Et andet GRAPPA-initiativ (Table 3) tilsigter at skabe mulighed for treat-to-target strategi ved PsA ved at definere minimal-disease-activity (MDA) (16). Processen i udformning af disse sygdomsaktivitetskriterier er beskrevet i referencen (19)

Ved kortlægning af den enkelte patients kliniske præsentation og sygdomsbyrde vil GRAPPA-klassifikationerne jfn. table 2 og 3 være vejledende for ekspertvurderet sygdomsaktivitet og behandlingsmål.

Progression af erosive forandringer opfattes som behandlingssvigt og bør give anledning til at revurdere behandlingsstrategien.

Table 3 Minimal disease activity (MDA) criteria in PsA⁵³

A patient is classified as having MDA when they meet five of the seven following criteria:

- Tender joint count ≤1
- Swollen joint count ≤1
- PASI ≤1 or BSA ≤3
- Patient pain VAS ≤15
- Patient global activity VAS ≤20
- HAQ ≤0.5
- Tender enthesal points ≤1

BSA, body surface area; HAQ, Health Assessment Questionnaire; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis; VAS, visual analogue scale.

Der mangler publikationer om effekten ved anvendelse af dette redskab.

Beh

Analgetisk behandling

NSAID

Kan anvendes som symptomlindrende behandling ved PsA. Det tilstræbes, at anvende den laveste dosering som medfører symptomlindring og i den kortest mulige tidsperiode. Indikationen må afvejes mod relative kontraindikationer som inflammatorisk tarmsygdom og/eller kardiovaskulær

sygdom, anamnese med ulcus ventriculi eller duodeni.
www.irf.dk/dk/nyheder/irfs_anbefalinger_for_brug_af_nsaid

Alternativ analgetisk behandling er paracetamol og tramadol.

Glukokortikoidbehandling

Glukokortikoider finder stor anvendelse ved PsA men evidensgrundlaget for indikation og effekt er sparsomt.

Intraartikulære steroidinjektioner anbefales til lokaliseret sygdom ved mono/oligoartrit eller ved opblussen i et til flere led ved en ellers velkontrolleret polyartrit. Intraartikulær steroid anvendes ofte adjungeret til DMARD behandling.

Injektion med depotsteroid anbefales til entesit ved manglende effekt af NSAID behandling. Desuden kan daktylit og tenosynovit behandles med peritendinøse steroidinjektioner.

Systemisk steroid kan muligvis forværre eller destabilisere aktiv psoriasis og bør derfor anvendes med forsigtighed og da kun i lav dosering ($\leq 7,5$ mg Prednisolon/døgn) ved indfasning/bridging af DMARD behandling.

DMARD behandling

For gruppen af DMARDs haves stor klinisk erfaring men evidensgrundlaget er ringe og effekten beskeden sammenlignet med biologiske lægemidler.

Det anbefales, at patienter med aktiv sygdom kendetegnet ved synovit vurderes mhp. DMARD behandling. Tilstedeværelsen af dårlige prognostiske faktorer - polyartikulær ledinvolvering (≥ 5 led), forhøjede akutfase reaktanter, radiologisk påvist leddestruktion med progression og tab af funktion/livskvalitet skærper indikationen for at afprøve DMARD behandling.

Generelt savnes kliniske studier af DMARDs som dokumenterer, hvornår i et sygdomsforløb og til hvilke patientkategorier med PsA, det er mest effektivt at tilbyde behandling med DMARDs.

Behandling med DMARDs anses ikke virksom overfor entesit og den axiale komponent af PsA. Der foreligger ikke studier, som afklarer, om DMARD behandling opbremser radiografisk progression og som belyser effekten af kombinationsbehandling med DMARDs. Det er uafklaret om DMARDs udviser synergieffekt i kombination med biologiske lægemidler, men for infliximab er vist længere drug-survival i kombination med MTX.

Methotrexat

Baseret på en ekspertvurdering har MTX været førstevalg i behandlingen af PsA. (ARD 2012,71,4-12). Methotrexat har en veldokumenteret effekt på hudkomponenten og kan gives både peroralt og subkutant. Med udgangspunkt i erfaringer fra reumatoid artrit anbefales doser op til 25 mg/uge.

Behandlingseffekt af methotrexat ved PsA er indtil videre udokumenteret i klinisk kontrollerede undersøgelser, og et netop publiceret studie fandt ikke effekt af MTX i dosering på 15 mg/uge (ACR 20/PsARC vs. Placebo)(ref. Kingsley). Den samlede kliniske erfaring hos eksperter medfører dog, at methotrexat fortsat anbefales til behandling af PsA og indikationen skærpes ved kutan sygdomsaktivitet. Der bør stiles mod højst tålte dosis, gerne over 15 mg/uge, dog maksimalt 25 mg/uge.

Leflunomid

Er et *sideordnet* alternativ, som er rapporteret med effekt på PsA. Effekt på hudkomponenten er beskeden. Man må forvente at ca 15% af patienterne opnår 20% forbedring i deres hævede og ømme led.

Sulfasalazin

Enterotabletter kan anvendes, men effekten anses for beskeden på synovitaktivitet, og der er ingen effekt på hudkomponenten. Større kliniske randomiserede studier har ikke kunnet vise nogen effekt.

Cyclosporin

har dokumenteret effekt på kutan aktivitet, men kun sparsomt dokumenteret ved ledsygdom. Cyclosporin kan overvejes ved aktivitet i både hud og ledsygdom, men anvendelse hæmmes af bivirkningsprofilen og PsA co-morbiditet.

Kombinationsbehandling med DMARDs

Methotrexat og salazopyrin kan anvendes sekventielt eller i kombination uden præference. Der foreligger *ingen* studier, der dokumenterer effekt af kombinationsbehandling overfor monoterapi.

Behandling med Biologiske DMARDs

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har pr. 1/7-2014 godkendt TNF-alfa hæmmerne Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab og IL-12/23 hæmmeren Ustekinumab til behandling af aktiv, progressiv PsA forudsat denne ikke har responderet sufficent på behandling med non-biologiske DMARDs. I registreringsstudierne indgik kun patienter med mindst 3 (4 eller 5) hævede led hvorfor en eventuel effekt på PsA mono- og oligo-artrit (kun 1 eller 2 involverede led) ikke er nærmere belyst. Generelt fandtes TNF-alfa og IL-12/23 hæmmende behandling signifikant bedre end placebo (+/- videreført methotrexatbehandling) for de primære endepunkter ACR20/50/70, DAS28, PsARC og radiografiske data. For sekundære endepunkter, herunder funktionsniveau, entesit score, dactylit og PASI, fandtes ligeledes signifikant bedre effekt end for placebo. Det bemærkes, at TNF-alfa hæmmere og IL-12/23 hæmning er de eneste lægemidler som har en dokumenteret opbremsende effekt på udvikling af strukturel (radiografisk) ledskaade. Der er ikke publiceret head-to-head studier eller algoritmestudier som sammenligner de biologiske lægemidler indbyrdes eller med non-biologiske DMARDs, og indirekte komparative studier (ref. RADS) tillader ikke at rangordne TNF-alfa hæmmerne mht effekt og toksicitet ligesom en mulig synergieffekt af TNF-alfa-hæmmer + MTX forbliver uafklaret. Som anført ovenfor er behandling af PsA med biologiske lægemidler betinget af, at patienten har aktiv og progressiv sygdom som er non-responsiv under konventionel (non-biologisk) behandling, men denne klausul er ikke defineret

konsistent hverken af RADS, i de tilgrundlæggende registreringsstudier eller de officielle godkendelsesdokumenter af lægemidlerne (summary of product characteristics = SPC). Heller ikke EULAR (ref EULAR) eller netværksgruppen GRAPPA (ref. GRAPPA) anviser noget entydigt krav til non-biologisk behandlingserfaring eller tærskelværdi for sygdomsaktivitet som kvalificerende til biologisk behandling. I en nylig publikation omhandlende "Treat-to-Target" af PsA, kunne forfatterne ikke definere klinisk operationelle kriterier for remission, behandlingsmål og vurdering af sygdomsaktivitet. Givet disse udfordringer har DRS fundet det nødvendigt at definere egne og klinisk brugbare retningslinjer for biologisk behandling af PsA.

Behandlingsindikation med biologiske DMARDs.

- Biologisk behandling kan tilbydes patienter som demonstrerer kritisk, persisterende og aktiv polyartikulær sygdom trods afprøvet non-biologisk behandling.
- Beslutning om biologisk behandling af PsA er en conferenceaktivitet og underlægges en ekspertvurdering efter de samme principper som beskrevet i DRS klinisk retningslinje for reumatoid artrit (http://www.danskreumatologiskselskab.dk/fileadmin/DRS/kliniskeretningslinjer/Dansk_Reumatologisk_Selskabs_Kliniske_Retningslinje_for_Diagnostik_Klassifikation_Behandling_og_Monitorering_af_Reumatoid_Artrit_revideret_september_2012_PDF_kopi_.pdf).
- Biologisk behandling kan herefter tilbydes, når alle nedenstående inklusionskriterier er til stede i fravær af eksklusionskriterier:

Diagnosen

- Diagnosen PsA skal være stillet af reumatologisk speciallæge og bekræftet ved conference (ekspertvurdering).
- Hudkomponenten bør optimalt konfirmeres af dermatologisk specialist.

Persisterende og aktiv sygdom

- Patienten frembyder aktiv sygdom dokumenteret ved mindst 2 konsekutive konsultationer over 3-6 måneder (66/68 ledscore, klinisk vurdering af entesit og dactylit, biokemi, evt. billeddiagnostik). Pga sygdommens heterogene natur er det ikke muligt at angive nogen eksakt tærskelværdi for sygdomsaktivitet som kvalificerer til biologisk behandling men dette underkastes en ekspertvurdering.
- Patienten frembyder persisterende synovit: har mindst 3-4 hævede og ømme led (palpabel synovit) - dactylit sidestilles her med hævelse af 1 led.

Kritisk sygdom

- Defineres ved opfyldte ovennævnte kriterier og at sygdomsaktiviteten vurderes at influere væsentligt på patientens funktionsniveau, livskvalitet og prognose
- En ekspertvurdering konkluderer, at undladelse af biologisk behandling sandsynligvis vil forværre patientens tilstand og prognose væsentligt

Dokumenteret svigt af non-biologisk behandling

- Svigt af non-biologisk behandling defineres ved pågående sygdomsaktivitet trods afprøvet behandling med NSAID, lokal gentagen injektion af glukokortikoid og mindst et non-biologiske DMARD (MTX, SSZ, Leflunomid eller evt. CyA) givet i sufficient dosis og varighed (se afsnit om DMARDs)

Fravær af biologisk behandlingsindikation

Biologisk behandling findes ikke indiceret i følgende situationer

- Isoleret entesit i fravær af aktuel ledhævelse (palpabel synovit).
- Udbredte ledsmerter med eller uden ledlinjeømhed i fravær af palpabel synovit (muligt kronisk smertesyndrom og non-inflammatorisk smerte)
- Undtagelser fra ovenstående
 - En behandlingsrefraktær (NSAID + lokal glukokortikoid) og svær/udbredt entesit, evt. dokumenteret ved UL/MRI, kan dog undtagelsesvis kvalificere til biologisk behandling
 - Ved svær mono- og oligoartrit (1-3 led) kan biologisk behandling tilbydes, når artritten er kronisk (>6 mdr) og ikke responderer på gentagen ledinjektion med glukokortikoid og non-biologiske DMARD
 - Aktuell progression af erosive forandringer kan selvstændigt indicere biologisk behandling.
- Biologisk behandling af den axiale sygdomskomponent er omtalt i anden retningslinje under DRS.

Valg af biologisk lægemiddel

Præparatvalg følger RADS lægemiddelrekommandationen for PsA. Specielt henledes opmærksomheden på, at samtidig forekomst af svær psoriasis, anamnese med uveitis og inflammatorisk tarmsygdom vil influere på præparatvalg.

Non-farmakologisk behandling

Fysisk aktivitet, fysio-/ergoterapi og rehabilitering

Der eksisterer ikke studier som dokumenterer effekt af motion/træning på sygdomsprocesserne ved PsA. Sundhedsstyrelsens generelle anbefaling vedr. fysisk aktivitet bør formidles til patienter med PsA i almindelighed og ved metabolisk syndrom i særdeleshed. Ved tab af ledfunktion henvises patienten til relevant terapeut (fysioterapi/ergoterapi). Ved større funktionstab kan patienten henvises til genoptræningsforanstaltninger i hjemkommunen eller under indlæggelse på Gigthospital.

Patientundervisning og vejledning

Patienten med PsA bør modtage information om diagnosen, prognose, behandlingsstrategi og forventet effekt og mulige bivirkninger ved farmakologisk behandling.

Kirurgisk behandling

Operativ stabilisering/alloplastik af led kan være indiceret.

Kardiovaskulær sygdom ved PsA

PsA er formentlig forbundet med en forhøjet risiko for kardiovaskulære hændelser som myokardieinfarkt, apopleksi og kardiovaskulært betinget mortalitet. Håndteringen af denne risiko er behandlet i "Anbefalinger for vurdering af risiko for kardiovaskulær sygdom hos patienter med psoriasis of psoriasisartrit": <http://www.dds.nu/?p=13> [Link]. Udover tilstrækkelig PsA sygdomskontrol rekommanderes:

- Regelmæssig vurdering af forekomsten af kardiovaskulære risikofaktorer
 - For patienter under 65 år anbefales en tilpasning af risikoscore (Heartscore) (ref.) med multiplikationsfaktoren 1,5
- Forsigtighed med anvendelse af NSAID præparater, særligt selektive COX-2 hæmmere.
- Tilstræbelse af blodtryk < 130/80 og LDL kolesterol < 2,5 mM

Det bør understreges, at evidensen for disse forstærkede anbefalinger ift. baggrundsbefolkningen er beskedene. Særligt foreligger ingen interventionsstudier som støtter skærpede behandlingsmål for blodtryk og kolesterolniveauer. Derfor synes det primære fokus at være regelmæssig, systematisk identifikation og intervention overfor traditionelle risikofaktorer på linie med baggrundsbefolkningen – ikke mindst afdækning og behandling af allerede etableret arteriosklerotisk sygdom.

Kontrol og Vurdering af Behandlingseffekt

Danbio

Biologiske behandlingsforløb registreres obligatorisk i Danbio ved minimum 2 komplette (som minimum DAS28-score) besøg årligt. Non-biologiske behandlingsforløb kan med fordel monitoreres tilsvarende.

Ved indledning af behandling med DMARDs bør patient og læge gensidigt søge følgende afklaret:

- hvilken/hvilke sygdomsdomæner behandlingen rettes imod: perifer-/aksial artrit, entesit, dactylit, psoriasis, uveit, inflammatorisk tarmsygdom,
- det forventede behandlingsrespons
- monitoreringsværktøjer til påvisning af behandlingsrespons
- effekten af iværksat behandling med biologiske- og non-biologiske DMARDs bør vurderes senest ved forventet steady-state, dvs. 3-4 måneder efter behandlingsstart.

Behandlingskontrol ved PsA kompliceres dog ved, at der hverken nationalt eller internationalt er konsensus for hvordan sygdomsaktivitet og behandlingseffekt bør måles. Generelt bør vurdering af sygdomsaktivitet og behandlingseffekt relateres til de for patienten relevante

sydomsmanifestationer/-domæner. Dette er praktisk muligt ved indtastning i den kliniske database Danbio:

- 66/68 ledscore (dactylit sidestilles med ledhævelse/-ømhed)
- DAS28-score (udviklet til RA men valideret og fundet brugbar ved PsA)
- entesitscore (MAESES)
- VAS-scores for smerte, patientens og lægens globale vurdering af sygdomsaktivitet
- BASDAI/-FI/-MI og ASDAS ved aksial sygdom (tillige ekspertvurdering ved biologisk behandling)
- CRP-værdi
- HAQ-score

Danbio giver ikke aktuelt mulighed for at vise ACR20/50/70 behandlingsrespons, EULAR-respons og heller ikke PsARC hvorfor disse indices ikke generelt anbefales, men dog bør nævnes (eftersom de benyttes i lægemiddelafrøvnings) - en vurdering af den dermatologiske sygdomskomponent, evt. subjektivt idet PASI ikke praktiseres i reumatologien, bør foreligge når behandling med DMARDs og biologika overvejes.

Biokemi

Effekt og eventuel toksicitet under behandling med biologiske- og non-biologiske DMARDs monitoreres med "DMARD-prøver" (hemoglobin, L + D, tromb., albumin, creatinin, CRP, serumtransaminaser, basisk fosfatase) til tiden 2, 4, 6, 8 uger og herefter hver 8. uge under steady state. For Leflunomid gælder skærpede monitoreringsrutiner, der henvises til Danbios hjemmeside/patientinformationer/lægemidler.

Billeddiagnostik

Rgt. af hænder + fødder + relevante ledregioner rekvireres ved 0, 1 og 2 år herefter vejledt af klinikken. Skift til ny behandling med biologiske- eller non-biologiske DMARDs repræsenterer ny baseline efter hvilken rgt- status gentages til tiden 0, 1 og 2 år.

Referencer

- 1) Setty AR, Choi HK. Psoriatic Arthritis Epidemiology. Current Rheumatology Reports. 2007.
- 2) Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2009;5(2):83-91.
- 3) Psoriatic arthritis. Moll JM, Wright V. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78. Review.

- 4) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
- 5) Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2):ii14–ii17
- 6) Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22:675–9.
- 7) Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:68–70.
- 8) Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk K, Cook RJ. HLA antigens and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:730–3.
- 9) Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: Role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999;26:2409–13.0
- 10) Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868–72.
- 11) Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: Results from a single center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103–10.
- 12) Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O’Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991 *J Rheumatol*, 2000;27:1247-50
- 13) Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Derm* Aug 2008;159(2) 2-9.
- 14) Gladmann DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* Sep-oct. 2008;26(5 suppl. 51):s62-65.
- 15) Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, Abildstrøm SZ, Skov L, Torp-Petersen C, Hansen PR. Psoriasis in association with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* Aug 2011;270(2);147-57.
- 16) Treatment recommendations for psoriatic arthritis: C T Ritchlin,¹ A Kavanaugh,² D D Gladman,³ P J Mease,⁴ P Helliwell,⁵ W-H Boehncke,⁶ K de Vlam,⁷ D Fiorentino,⁸ O FitzGerald,⁹ A B Gottlieb,¹⁰ N J McHugh,¹¹ P Nash,¹², A A Qureshi,¹³ E R Soriano,¹⁴ W J Taylor,¹⁵ for the Group for Research and
- 17) Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387–1394.
- 18) Philip J Mease Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 1):i77–i84.
- 19) Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:48-53
- 20) Boudreau D, Bautista L, Uddin M, et al. Novel association of HCP5 gene in psoriatic

arthritis [abstract]. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 (suppl 3) : 114 .

21) Chandran V, Gladman DD. Update on biomarkers in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2010 ; 12 : 288 – 9.

Flowchart

(Link til DRS-hjemmeside)

Relevante Hjemmesider

Svenske Guidelines

[:http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/8/images/SRFs%20riktlinjer_AS%20och%20Ps oA_2011.pdf](http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/8/images/SRFs%20riktlinjer_AS%20och%20Ps%20oA_2011.pdf)

Amerikanske Guidelines (Amerikanske Dermatologisk Selskab): <http://www.aad.org/education-and-quality-care/clinical-guidelines/current-and-upcoming-guidelines>

Engelske Guidelines: http://www.rheumatology.org.uk/resources/guidelines/bsr_guidelines.aspx

Kliniske Databaser

Forfattere og Redigeringsdatoer

Karsten Heller Asmussen, Hans Christian Horn, Michael Bo Stoltenberg, Tuan Khai Huynh, Jesper Lindhardsen, Lone Skov (referent, Dermatologisk Selskab), Bent Deleuran (referent, Reumatologisk Selskab)

Præsenteret i udkast ved DRS-medlemsmøde: november 2012

Fremsendt til MEFU mhp. endelig godkendelse og publikation: oktober 2014-10-21

Godkendt og publiceret af DRS: april 2015