

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Godkendt 01.06.2018

Udarbejdet for Dansk Reumatologisk Selskab af:

Bent Winding Deleuran (Formand for gruppen og ansvarlig for revidering af dokument), Salome Kristensen (Sekretær), Hans Christian Horn, Lars Juul, Marcin Ryszard Kowalski, Anne Gitte Loft, Ole Rintek Madsen, Marcin Szkudlarek

Bent Deleuran	Professor, overlæge, dr.med. Biomedicinsk Institut, Aarhus Universitet og Reumatologisk afdeling Aarhus Universitetshospital
Salome Kristensen	Overlæge, klinisk lektor, ph.d., Reumatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Hans Christian Horn	Overlæge, Reumatologisk afdeling, Odense Universitetshospital, Klørvænget 5, 5000 Odense C
Lars Juul	Overlæge, ph.d., Reumatologisk afdeling VRR, Gentofte Hospital, Kildegårdsvej 28, 2900 Hellerup
Marcin Ryszard Kowalski	Ledende overlæge, ph.d., Reumatologisk afdeling, Regionshospital Nordjylland, Hjørring
Anne Gitte Loft	Overlæge, klinisk lektor, dr.med. Reumatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Ole Rintek Madsen	Overlæge, klinisk lektor, ph.d., dr.med. Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme VRR, Gentofte Hospital, Kildegårdsvej 28, 2900 Hellerup
Marcin Szkudlarek	Overlæge, ph.d., Reumatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital i Køge

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

LISTE OVER ANVENDTE FORKORTELSER	3
PATOGENESE OG EPIDEMIOLOGI	6
DIAGNOSE, SYMPTOMER OG KLINISK PRÆSENTATION	7
Diagnose.	7
Symptomer	9
Kliniske fund.	9
KOMORBIDITETER	10
Kardiovaskulær komorbiditet	10
Fibromyalgi, angst/depression og overvægt	11
Osteoporose	11
Mortalitet	11
Udredning	11
Kliniske undersøgelser	11
Biokemiske undersøgelser	11
Særlige biokemiske overvejelser ved PsA	12
Billeddiagnostik.	12
GENERELLE BEHANDLINGSANBEFALINGER	13
Patienter med lav progressionsrisiko	14
Patienter med progressiv sygdom, eller med svigt på csDMARD	14
GENNEMGANG AF DE ENKELTE BEHANDLINGSMODALITETER	15

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Non-farmakologisk behandling	15
Kirurgisk behandling	15
Farmakologisk behandling	16
Smertestillende behandling	16
Glukokortikoidbehandling	16
Lokalanvendelse i leddet	16
Lokal anvendelse udenfor leddet	16
Systemisk anvendelse	17
Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)	17
csDMARDs til behandling PsA	18
MTX:	18
Leflunomid	19
Kombinationsbehandling ved PsA	19
bDMARD til behandling af PsA	20
TNF-inhibition.	20
IL-17 inhibition	21
IL-12 og IL-23 inhibition	22
Abatacept	23
tsDMARD til behandling PsA	24
Apremilast	24
Pustuløs psoriasis arthritis (PPA), SAPHO-, PASH- og PAPASH syndrom	24
OPFØLGNING OG MONITORERING	24
DANBIO registrering	25
REFERENCER	28

Liste over anvendte forkortelser

American College of Rheumatology criteria med 50% response (ACR50)
Anti-cyklisk citrullineret peptid antistoffer (Anti-CCP)

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Axial spondylarthritis (AxSpA)
axial spondylarthritis (AxSpA)
Biologiske DMARD (biological bDMARD)
Cardio-vaskulær (CV)
Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)
Dansk Reumatologisk selskab (DRS)
Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA)
Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)
Distale interfalangealled (DIP)
Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)
Health Assessment Questionnaire (HAQ)
Human leukocyte antigen med undertype, eksempelvis nummer 27 (HLA-B27)
ICD10 koder (International Classification of Diseases 10th Revision)
Ikke infektiøs anterior uveitits (IIAU)
Inflammatory bowel disease (IBD)
Interleukin (IL)
Klassiske DMARD (classic synthetic: csDMARD)
Methotrexat (MTX)
Nationale behandlingsvejledning (NBV)
Osteoartrose (OA)
Psoriasis Area Severity Index (PASI)
Psoriasis arthritis (PsA)
Randomized clinical trial (RCT)
Reumatoid artrit (RA)
Swollen joint (SJ)
Targeteret DMARD (target synthetic: tsDMARD)
Tender joint (TJ)
Tumor nekrose faktor (TNF)
Visuel analog skala (VAS)

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Psoriasis arthritis (PsA) er en kronisk inflammatorisk gigtsygdom, der er karakteriseret ved inflammation i de perifere led og/eller det aksiale skelet og ved ekstraartikulære manifestationer i form af bl.a. entesitis, daktylitis og negledystrofi. Sværhedsgraden og forekomsten af de forskellige manifestationer er varierende. Denne nationale behandlingsvejledning (NBV) omhandler de perifere manifestationer af PsA (Tabel 1). Vedrørende diagnostik og behandling af psoriasis relateret axial spondylarthritis (AxSpA) henvises til DRS' NBV herfor.

Tabel 1: Diagnoser omfattet af NBV og ICD10 koder (International Classification of Diseases 10th /Revision)

Diagnoser omfattet af NBV	ICD-10 koder	Kommentarer
Psoriatisk artrit i distale interfalangealled	DM07.0	Patienter med hovedsagelig DIP-leds artrit, som opfylder den kliniske diagnose for PsA
Arthritis psoriatica mutilans	DM07.1	Patienter med svære leddestruktioner, som opfylder den kliniske diagnose for PsA
Arthritis psoriatica uden nærmere specifikation	DM07.3A	Patienter med perifer artrit, som opfylder den kliniske diagnose for PsA.
Anden form for psoriatisk artropati	DM07.3B	Psoriasisartropati defineres som entesitisassocieret artralgitilstand uden ledhævelse. Perifer psoriasisarthritis beskrives bedst med M07.3A og det anbefales, at denne diagnose anvendes ved den kliniske diagnose for PsA.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Diagnoser ikke omfattet af denne NBV		
Spondylitis psoriatica	DM07.2	Patienter med overvejende axial arthritis - se NBV for AxSpA
Psoriasis arthropathica	DL40.5	Anvendes af dermatologerne ved gigtlidelse relateret til psoriasis.

Patogenese og Epidemiologi

Forekomsten af PsA er ikke nøjagtigt fastslået blandt andet på grund af manglende konsensus om klassifikationskriterier. Prævalensen af PsA er angivet fra 0,04 % til 0,1%. I et dansk studie fandt man at psoriasis patienter i deres forløb udviklede PsA i 15 % af tilfældene¹. PsA debuterer typisk i 40-50 års alderen og ofte 5-10 år efter debut af psoriasis, men hos 10-15 % optræder ledsygdommen før hudkomponenten. PsA forekommer lige hyppigt hos begge køn, dog er mænd overrepræsenteret i undergruppen af psoriasis-associeret AxSpA.

Årsagen til PsA kendes ikke, men kan formentligt forklares ved et uhensigtsmæssigt samspil mellem genetiske faktorer og eksogene faktorer. Selv om mange gen-markører kendes (HLA-B27, andre HLA-B medlemmer HLA-Cw*0602 (specielt tidlig debut af arthritis), HLA-DB1, IL-12B, IL-23R, CARD14, TNIP1, TRAF3IP2, FBXL19, and REL + andre) anbefales genetisk screening ikke, med mindre patienterne har tegn på AxSpA².

Betydningen af den genetiske komponent er illustreret ved en mere end 25 gange højere risiko for PsA hos søskende til patienter med PsA end hos baggrunds-befolkningen².

PsA er karakteriseret ved inflammation af synovialis, men til forskel fra reumatoid artrit, kan immunresponsen ligeledes være rettet mod det aksiale skelet og enteser [3]. Infektioner og mikrotraumer har været foreslået som mulige initiators for den immuninflammatoriske sygdomsproces, men den konkrete viden om udløsende miljø- og genetiske faktorer må for nuværende beskrives som sparsom. Bedst kendt er fedme, infektioner og traumer. Mange andre årsager har været nævnt, men ikke eftervist.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

DIAGNOSE, SYMPTOMER OG KLINISK PRÆSENTATION

Diagnose.

I daglig klinisk praksis kan udredning undlades i det tilfælde, at patienten ikke har mindst et hævet led, som ved klinisk undersøgelse giver mistanke om synovit, og som ikke kan forklares med anden ledsygdom, eller hvis der ikke er entesit, dactylit eller mistanke om aksial arthrit. Diagnosen PsA stilles i øvrigt klinisk på basis af anamnesen og en objektiv undersøgelse af bevægeapparat og hud. I tilfælde af tvivl om patienten har psoriasis er en henvisning til dermatolog relevant. Supplerende anvendes biokemi og billeddiagnostik. Diagnosen beror på en reumatologisk vurdering.

Der er ingen validerede kliniske diagnosekriterier for perifer PsA, men der er udviklet klassifikationskriterier, kendt som CASPAR, til anvendelse i forskning, som kan benyttes til støtte for diagnosen.

*Moll og Wrights kriterier*³ - inflammatorisk artrit (perifer artrit og/eller axialt), tilstedeværelse af psoriasis og fravær af positiv serologisk test for rheumatoid arthritis - har tidligere været anvendt som inklusionskriterier for ældre studier af PsA. P.g.a af mangelfuld diskriminering mellem RA og PsA anvendes disse kriterier mindre hyppigt.

CASPAR kriterierne fra 2006⁴ anvendes i dag som standardkriterier for inklusion i kliniske studier med sensitivitet 91-100% og specificitet på 97-99%^{5,6} (Tabel 2)

Tabel 2

CASPAR kriterier:
Obligt frembyder patienten <i>inflammatorisk</i> ledsygdom: Arthritis og/eller spondylitis og/eller entesitis*.
Herudover kræves mindst 3 point af følgende:

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Klinisk fund af psoriasis (point kun fra en af følgende 3):	
a. Nuværende psoriasis bedømt ved reumatolog eller dermatolog	2 point
b. Tidligere psoriasis oplyst af patient, egen læge, dermatolog, reumatolog eller anden kvalificeret sundhedsperson:	1 point
c. Familiær disposition med psoriasis hos første- eller andengrads slægtninge	1 point
Psoriasis negledystrofi med nuværende onykolyse, pitting eller hyperkeratose	1 point
Reumafaktor negativ	1 point
Daktylitis (enten a eller b):	1 point
a. Nuværende med hævelse af hel digitus	
b. Tidligere daktylitis registreret af en reumatolog	
Radiografiske tegn på jukstaartikulær knogledannelse med dårligt defineret ossifikation nær ledflader, men ikke osteofytter, på almindelige røntgenbilleder af hænder og fødder.	1 point

* I original artiklen er diagnosen for arthritis, spondylitis og entesitis ikke eksakt defineret og beror på en klinisk vurdering.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Symptomer

- Hævelse, smerter og/eller stivhed i perifere led.
- Smerter ved senefæster (f.eks. hælben, crista iliaca, ryg og skuldre)
- Træthed.
- Inflammatoriske rygsmerter (se NBV for axSpA)

Kliniske fund.

- **Perifer arthritis.** Kan optræde som både en mono-, oligo- og polyarthritis. Både store og små led kan afficeres. Hyppigst ses en oligoarthritis. Særligt karakteristisk for PsA er arthritis i DIP-leddene. Patientens ledmanifestationer kan over tid transformere sig fra én klinisk præsentation til en anden, f.eks. fra oligoarthritis til polyarthritis.
- **Aksial sygdom med sakroiliit og spondylit.** Symptomer er rygsmerter, smerter i balderne, nedsat bevægelighed af rygsøjlen og påvirket thoraxekspansion. Den aksiale komponent kan udvikle sig under forløbet (Se venligst NBV AxSpA)
- **Entesitis.** Inflammation ved senetilhæftningen på knoglevæv. Findes særligt ved hæle, knæ, hofter, albuer og skuldre.
- **Daktylitis.** En diffus hævelse af en eller flere fingre og/eller tæer. Skyldes synovit, tenosynovit og/eller entesit med ledsagende bløddelsødem.
- **Psoriasis** i hud og negle (onykolyse, "oil-drops", hyperkeratose, leukonychia, hyponychium og fingerbølprik). Yderligere information om psoriasis og behandlingsmuligheder kan søges på Dansk Dermatologisk Selskabs hjemmeside (<http://www.dds.nu/index/guidelines/>).

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

- **Ekstraartikulære manifestationer og komorbiditet**
 - Inflammatoriske øjenforandringer (anterior uveitis, conjunctivitis, scleritis, episcleritis, keratitis og blefaritis, posterior uveitis)
 - Morbus Crohn
 - Metabolisk syndrom, herunder kardiovaskulær sygdom, overvægt, hypertension, diabetes og hyperlipidæmi
 - Depression
 - Circinat balanitis
 - Non-alcoholic fatty liver disease
 - Fibromyalgi

Visitation.

Det anbefales afdelingerne at udfærdige visitationsretningslinjer for PsA patienter. I disse retningslinjer bør indgå objektivt hævede led. Endvidere kan indgå objektivt verificeret entesit og/eller dactylit. Ved mistanke om inflammatoriske rygsmerter henvises til visitationsafsnittet for NBV AxSpA.

Komorbiditeter

Kardiovaskulær komorbiditet

Ved psoriasis artrit vurderes sygdommen at øge risikoen for cardio-vaskulære (CV) -hændelser^{7,8}. Der findes dog ikke specifikke risiko modeller for PsA.

I EULARs anbefalinger fra 2017, af håndtering af kardiovaskulær risiko ved RA, PsA og SpA betones, at det er vigtigt af optimere den anti-inflammatoriske behandling⁹, og at håndteringen af udredning for og håndtering af CV-risiko skal følge de nationale retningslinjer. I Danmark håndteres den løbende kontrol af den CV risiko som udgangspunkt i almen praksis.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Fibromyalgi, angst/depression og overvægt

Fibromyalgi/kronisk smertesyndrom, angst, depression og overvægt er nogle af de væsentligste årsager til den reducerede livskvalitet hos patienter med PsA^{10,11}.

Osteoporose

PsA er ikke en anerkendt risikofaktor for osteoporose og figurerer ikke på Sundhedsstyrelsens liste over risikofaktorer. PsA giver i sig selv ikke indikation for DXA-skanning.

Mortalitet

Det er uafklaret om mortaliteten er øget alene pga af PsA. Data på området er inkonklusive.

Udredning

Hos patienten med mindst et hævet led med inflammation og/eller tegn på entesit og/eller dactylit foreslås videre udredning.

Kliniske undersøgelser

Der anbefales vurdering af antal hævede og ømme led (66/68 ledvurdering for PsA). Ligeledes anbefales vurdering af enthesitis, dactylitis og hudforandringer hvis relevant.

Ved klinisk mistanke om aksial involvering se venligst NBV fra DRS.

Biokemiske undersøgelser

CRP, p-urat, anti-CCP og IgM-RF i differentialdiagnostisk øjemed. Blodprøver i øvrigt afhænger af de diagnostiske overvejelser i det konkrete tilfælde.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Særlige biokemiske overvejelser ved PsA

- **Akutte fasereaktanter:** Kan være forhøjede ved aktivitet i sygdommen, men er hyppigt normale.
- **Hyperurikæmi:** Betinget af sygdomsaktivitet i hudkomponenten og eventuel comorbiditet med metabolisk syndrom kan ses forhøjet p-urat både med og uden kliniske holdepunkter for arthritis urica.
- **Øvrige:** Der kan ses forhøjet lever tal, kolesteroler og lipider.
- **Anti-CCP:** Anti-cyklisk citrullineret peptid antistoffer (Anti-CCP) kan forekomme hos 5-10% af patienter med polyartikulær PsA^{12,13}.
- **HLA-B27:** Ved perifer ledsygdom uden aksial involvering optræder HLA-B27 på niveau med baggrundsbefolkningen. Forekommer hos ca. halvdelen af patienter med aksial involvering.

Billeddiagnostik

Som hovedregel foretages røntgenundersøgelse af hænder og fødder, samt led der frembyder tegn på inflammation. Generelt er der få studier af billeddiagnostik og kun røntgenfund er inkluderet i CASPAR kriterierne. Udredning kan ud over røntgenundersøgelse evt. suppleres med ultralyds- og MR-skanning, men resultaterne skal fortolkes med meget stor varsomhed, og der er intet krav om brug af ultralyds- og MR-skanning i den diagnostiske udredning af PsA, og de er heller ikke valideret overfor OA og RA.

Røntgenundersøgelse Erosioner er hyppige, især i relation til DIP- og PIP-led. De optræder ofte asymmetrisk og kan ledsages af periostale belægnings. "Busket/spikulerende" knoglenydannelse 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" figuration med udtalt knogleresorption af phalanges hvorved den normale struktur af

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

fingern kollapser medførende "teleskopfingre". Ankylose kan forekomme som slutstadium af svær erosiv perifer ledsygdom.

Ultralydsscanning Ultralydskanning kan visualisere inflammatoriske, proliferative og destruktive forandringer i leddene og enteserne hos patienter med PsA, og kan anvendes vejledende ved mistanke om entesit, daktylit og artrit. Metoden er dog kun sparsomt valideret¹⁴ og bør anvendes med forsigtighed.

MR-scanning MR-skanning er en følsom metode til påvisning af inflammatoriske forandringer og strukturel skade samt proliferation i form af erosioner, osteo- og entesofytter, synovial inflammation, entesit og knoglemarvsødem.

Billeddiagnostisk udredning beror på en individuel vurdering. Ved klinisk mistanke kan røntgenundersøgelse, UL og MR støtte diagnosen.

Der findes ingen systematiske undersøgelser, der har godtgjort værdien af røntgenopfølgning af patienter med perifer PsA. Det samme gælder for ultralyds- og MR-skanninger. Der er ingen grund til at kontrollere led, der har været uden klinisk mistanke om inflammatorisk aktivitet.

Ved mistanke om udvikling i leddestruktion anbefales røntgenopfølgning efter en individuel klinisk vurdering.

Generelle behandlingsanbefalinger

Behandling af PsA sker på baggrund af en fælles beslutning mellem patient og læge. Den af lægen anbefalede behandling afhænger af sygdommens manifestationer og sværhedsgrad og af evt. komorbiditeter.

Artritbehandlingen bør tage hensyn til graden af psoriasis-hududslæt, anden medicinsk behandling og til forekomst af ekstra-artikulære manifestationer.

De nedenstående anbefalinger er derfor vejledende.

Følgende parametre øger risikoen for progressiv ledsygdom.

- Arthritis i mange led (≥ 5 led)

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

- Høj CRP
- Ung alder ved debut af PsA
- Hurtig progression, enten ved involvering af flere led eller ved røntgenundersøgelse
- Stort behov for kortikosteroid-injektioner
- Udtalt dactylitis

Patienter med lav progressionsrisiko

MTX og leflunomid har ingen til minimal dokumenteret effekt på PsA. Der er dog stor erfaring med begge præparater. De bør primært tilbydes patienter med lav aktivitet, lav risiko, samt få eller ingen røntgenforandringer eller -progressioner.

Det anbefales at csDMARD bruges i fuld (optimal) dosis i mindst 3 måneder før effekten vurderes. Behandlingseffekt gøres op efter 3-6 måneder, og behandlingen intensiveres ved behov.

I en klinisk kontrolleret undersøgelse har MTX ingen effekt i doser op til 15 mg/uge.

MTX har god effekt på hudsygdommen, mens dette ikke er tilfældet for Leflunomid.

Øvrige csDMARD har ikke dokumenteret effekt på PsA. For Salazopyrin er der én undersøgelse som ikke viser en klinisk betydende effekt på 2000 mg/dg¹⁵.

Patienter med høj progressionsrisiko, eller med svigt på csDMARD

Ved øget risiko for progressiv ledsygdom og/eller svigt af csDMARD er følgende algoritme anbefalet.

1. valgs anbefaling:

Anti-TNF-inhibitorerne og anti-IL-17 antistoffer må anses som ligeværdige med hensyn til effekt på artrit, røntgenprogression, entesitis og dactylitis. Der kan skiftes mellem disse stoffer ved svigt.

2. valgs anbefaling

Anti-IL-12/IL-23 antistof anses for mindre effektive end 1. valgs anbefaling.

3. valgs anbefaling

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Her kan Apremilast og Abatacept anvendes.

Erfaringsmæssigt kan der være forskel på, hvordan enkelte patienter responderer på behandling med et givet lægemiddel. Det er imidlertid ikke muligt på forhånd at vurdere dette. Ved valg af behandling tages følgende tilstande med i overvejelserne: Onkologiske sygdomme, tuberkolose, metabolisk sygdom og andre komorbiditeter, tidligere hudbehandling, samtidig lysbehandling og ekstraartikulære manifestationer. Behandlingstilbuddet til PsA er således mere individuelt end ved mange andre gigtsygdomme.

Udtrækning: Behandling kan forsøges udtrappet efter en individuel vurdering på basis af symptomer, kliniske og parakliniske fund. Der er ingen evidens på området.

Gennemgang af de enkelte behandlingsmodaliteter

Non-farmakologisk behandling

Patienterne orienteres om tilstandens karakter og prognose. Almindelig sund livsstil inkl. regelmæssig fysisk aktivitet og rygeophør kan anbefales af hensyn til både ledsygdommen og evt. komorbiditeter. Patienten kan evt. henvises til vederlagsfri fysioterapi i henhold til gældende regler. Ligeledes er patienter med PsA omfattet af regler om tilskud til fodbehandling ved svær gigt.

Kirurgisk behandling

Henvielse til kirurgi kan ske i udvalgte tilfælde. Der er ikke evidens for kirurgi på artrit-led hos patienter med PsA og der bør derfor følges vejledninger, som ved patienter med arthritis generelt.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Farmakologisk behandling

Smertestillende behandling

Der gør sig ikke særlige forhold gældende for analgetikabehandling ved PsA. NSAID og paracetamol kan anvendes. NSAID må afvejes mod relative kontraindikationer som inflammatorisk tarmsygdom, kardiovaskulær sygdom og anamnese med ulcus ventriculi eller duodeni.

Der er ikke evidens for klinisk betydende interaktion mellem NSAID i de anvendte doser af MTX. Der er lav grad af evidens for, at NSAID forværrer psoriasis hudsygdommen.

Øvrige tilbud om smertebehandling og tilskud, følger Sundhedsstyrelsens retningslinjer (<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/kraeft/tilstande-og-sygdomme/palliativ-medicin/smertebehandling/>).

Glukokortikoidbehandling

Lokalanvendelse i leddet

Kan anvendes ved arthritis, entesitis og dactylitis. Glukokortikoider finder stor anvendelse ved PsA, hvor der er klinisk erfaring for effekt ved oligoartrit.

Intraartikular steroid anvendes ofte adjungeret til DMARD behandling. Ved behov for gentagne intraartikulære injektioner skal behandlingsstrategien revurderes¹⁶.

Observationelle studier har vist forbedring i ca. 40% af injicerede led og 3/4 af patienterne har stadig effekt efter 12 mdr.¹⁷. Studier med undersøgelse af røntgenprogression ved behandling med steroidinjektion foreligger ikke. Såfremt der er behov for hyppige ledinjektioner bør det føre til en overvejelse om behandlingsoptimering.

Lokal anvendelse udenfor leddet

Injektion ved senetilhæftninger kan anvendes ved entesitis, ved manglende effekt af NSAID-behandling og træning. Desuden kan daktylit og tenosynovit behandles med steroidinjektioner.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Det anbefales at anvende lokal glukokortikoid injektion før der tilbydes systemisk behandling. Ved patienter med lav progressionsrisiko kan det i visse tilfælde være sufficient.

Bivirkninger: Udover generelle bivirkninger (<http://www.medicin.dk/>) er der ikke fundet evidens for forværring af hudens symptomer ved intraartikulær injektion. Der er heller ikke evidens for øget risiko for infektioner ved indstik gennem hud med psoriasis.

Systemisk anvendelse

Systemisk peroral steroid anbefales ikke pga "rebound effekt" på huden og kan muligvis forværre eller destabilisere aktiv psoriasis.

Intramuskulær depot-glukokortikoider kan anvendes, men der er ikke evidens for effekt på gigtlidelsen. Ved behov for intramuskulær depot-glukokortikoid- injektioner bør det altid føre til overvejelser om behandlingsstrategien revurderes.

Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)

Det er ikke muligt at opnå helbredelse af PsA, hvorfor disse farmaka kun omtales som sygdomsmodificerende. Det ændrer ikke ved, at en stor del af patienterne vil opnå et særdeles godt resultat.

DMARD er en fællesbetegnelse for sygdomsmodificerende behandling. Det betyder i praksis, at farmaka har vist sig at nedsætte progression af ledødelæggelsen og dermed i praksis progressionen vurderet via røntgen. Mange af de omtalte farmaka har vist dette ved reumatoid artrit, men er ikke på samme måde undersøgt ved PsA. Dette er medtaget i vores vurdering, men vi har valgt at opretholde DMARD som fællesbetegnelse for disse stoffer.

Anbefalingerne er ikke baserede på en systematisk gennemgang af litteraturen for PsA, men på en udvælgelse af relevant litteratur.

DMARD vil blive omtalt i 3 kategorier, der følger international litteratur.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

- Klassiske (classic synthetic: cs)
- Biologiske (biological: b)
- Targeteret (target synthetic: ts)

csDMARDs til behandling PsA

Her er vurderet

- Methotrexat (MTX)
- Leflunomid
- Salazopyrin
- Øvrige er ikke vurderet, da der ikke er fundet indikation herfor.

MTX:

Methotrexat virker blokerende på cellens metabolisme på flere områder.

Artrit: Behandlingseffekt af MTX ved PsA er indtil videre udokumenteret i klinisk kontrollerede undersøgelser, og et randomiseret og placebokontrolleret studie fandt ikke effekt af MTX i dosering på 15 mg/uge¹⁸. Data fra et *ikke-placebo* kontrolleret studie, viste at 19% opnåede ACR50¹⁹. Der foreligger ikke studier, der undersøger effekten af MTX på radiografiske forandringer.

MTX anbefales til behandling af PsA og indikationen skærpes ved kutan sygdomsaktivitet. Der bør stiles mod højeste tålte dosis, over 15 mg/uge, dog maksimalt 25 mg/uge.

Tillæg af folinsyre behandling til MTX behandling er ikke velundersøgt hos patienter med PsA. Enkelt case-study har vist effekt af dagligt (på nær MTX dagen) folinsyre tilskud mod gastrointestinale bivirkninger²⁰.

Ekstraartikulære manifestationer: MTX har en veldokumenteret effekt på hudkomponenten.

Effekten af MTX ved enthesitis og dactylitis er kun undersøgt ved enkelte observationelle studier, som har vist nogen effekt på enthesitis ved behandling med MTX i 16 uger¹⁹.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Bivirkninger: Udover generelle bivirkninger (<http://www.medicin.dk/>) giver MTX i sjældne tilfælde (< 0.1%) fotosensibilitet, som patienter med PsA skal gøres opmærksom på, da de ofte benytter solterapi for huden. Der er fundet øget risiko for levertoksicitet hos patienter med PsA i forhold til patienter med RA. Disse undersøgelser er udført på tidspunkt hvor man ikke tog hensyn til overvægt, "Nonalcoholic fatty liver disease, hyperlipedemi", etc.^{21,22}. Udover almindelig rutine blodprøver findes der kun grund til yderligere udredning ved klinisk mistanke om lever sygdom.

Leflunomid

Leflunomid virker blokerende på cellens metabolisme på flere områder.

Artrit: I et randomiseret kontrolleret studie fandt man, at knap 60% af patienterne i leflunomid behandling og 30% i placebogruppen opnåede 20% forbedring i deres hævede og ømme led. ACR50 kan ikke angives, ej heller risiko for forværring²³.

Effekt for radiologiske progressioner er ikke undersøgt²³.

Bivirkninger: Udover generelle bivirkninger (<http://www.medicin.dk/>), ingen psoriasis specifikke, men pga. den udbredte grad af metabolisk syndrom ved PsA, bør denne komorbiditet hos patienten tages i betragtning ved ordination.

Ekstra-artikulære manifestationer

Psoriasis hududslæt, her er der ingen til minimal effekt.

Leflunomid har i ét forsøg vist lav effekt på dactylitis²⁴. Effekten på enthesitis er ikke undersøgt.

Sulfasalazin

Artrit; Sulfasalazin har ikke vist effekt i kliniske studier¹⁵. Radiologiske progressioner er ikke undersøgt. Effekten på enthesitis og dactylitis er ikke undersøgt.

Kombinationsbehandling ved PsA

- Kombinationsbehandling med flere forskellige csDMARDs til PsA anbefales generelt ikke.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

- Kombination af csDMARD og bDMARD: RCT studier for de enkelte biologiske præparater har ikke vist en synergieffekt ved kombination med csDMARDs og for anti-TNF behandling. Dog viser epidemiologiske registerstudier forlænget behandlingsvarighed (drug survival) for især infliximab ved samtidig behandling med csDMARDs^{16,25}.

bDMARD til behandling af PsA

Man må forvente, at ca. 50% af patienterne ophører deres bDMARD (anti-TNF) efter 2 års behandling²⁶. Dette falder til ca. 40% ved skift til anden, eller tredje, anti-TNF inhibitor²⁷. Tobaksrygning ser ud til at nedsætte effekten af anti-TNF inhibitor behandling ved PsA.

- Der foreligger evidens for ingen effekt på PsA af anti-CD20²⁸.
- For anti-IL-6, anti-IL-1RA og canakinumab er der ingen kliniske undersøgelser af disse farmakas effekt på PsA²⁹.

TNF-inhibition.

Anti-TNF behandling omfatter antistoffer (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, og Certolizumab pegol) og Etanercept. Dosis se venligst <http://www.medicin.dk/>

De enkelte stoffer har forskellige fordele, der kan udnyttes ved individuelle patienter, men som gruppe har de alle stort set vist samme effekt på PsA sygdomsaktiviteten og behandles derfor under et.

Artrit: 35 procentpoint flere i anti-TNF behandling end i placebo gruppen opnår ACR50 efter 24 uger. Alle stofferne har vist effekt på sygdomsprogression målt på røntgen.

Dactylitis og Enthesitis: Alle stofferne har vist effekt, med maksimal effekt opnået efter ca. 24 uger. Effekten påvirkes ikke af samtidig behandling med MTX.

Neutraliserende antistoffer mod anti-TNF behandling kan ses hos patienter med PsA, men sjældnere end ved RA. Der er lav evidens for, at supplement med MTX til anti-TNF behandlingen hæmmer udviklingen af neutraliserende antistoffer for andre anti-TNF inhibitorer end Infliximab.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Det kan overvejes, at supplere anti-TNF behandlingen med MTX. Der er ikke evidens for at bruge andre csDMARD for at hæmme dannelsen af neutraliserende anti-TNF antistoffer^{30,31}.

Bivirkninger: øget forekomst af pustulosis palmoplantaris (L40.3) er specielt relateret til anti-TNF behandling af PsA. Dette er en klasseeffekt og det har derfor ikke effekt at skifte mellem de forskellige anti-TNF behandlinger.

Ekstra-artikulære manifestationer

Psoriasis: Alle anti-TNF antistofferne har vist effekt på hudpsoriasis, men Etanercept har mindre effekt end antistofferne.

Ikke infektiøs anterior uveitis (IIAU): Ikke alle anti-TNF antistofferne er undersøgt i kontrollerede forsøg for anterior uveitis, men har formentlig samme effekt. Etanercept har mindre effekt på IIAU end anti-TNF antistofferne i den akutte fase, mens det ved langvarig behandling nedsætter risikoen for nyopstået IIAU.

IBD (Se venligst: https://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/guideline_biologiskbeh.pdf, samt <http://www.rads.dk/media/4295/beh-gastro-2017-final.pdf>)

IL-17 inhibition

Anti-17 behandling omfatter antistoffet Secukinumab og Ixekizumab, der neutraliserer komplekser bestående af IL-17³².

Artrit: Anti-IL-17 har en ligestillet effekt med anti-TNF målt på ACR50 og sygdomsprogression målt på røntgen³³. Maksimal respons opnås efter ca. 32 ugers behandling. Effekten påvirkes ikke af samtidig behandling med MTX. Secukinumab 150 mg/4. uge versus 75 mg/4. uge, har en marginal bedre effekt. (Dosis se venligst <http://www.medicin.dk/>).

Neutraliserende antistoffer mod anti-IL-17 angives indtil nu til at være <1%. Der er således ikke evidens for at supplere med MTX eller andre csDMARD.

Dactylitis og Enthesitis: Anti-IL-17 har vist effekt³³.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Bivirkninger: Ved anti-IL17 inhibitorerne gælder de samme forsigtighedsprincipper som ved anti-TNF-inhibitorerne. Anti-IL-17-behandling kan muligvis forværre Mb. Crohn og der henstilles derfor til forsigtighed med anti-IL17 antistoffer ved samtidig PsA og Mb. Crohn.

Ekstra-artikulære manifestationer

Psoriasis: Anti-IL-17 antistofferne har vist eklatant effekt på hududslættene. Der opnås ofte PASI100, hvilket er bedre end ved behandling med anti-TNF.

Pustulosis palmoplantaris: Secukinumab har vist klinisk effekt på pustulosis palmoplantaris³⁴.

Ikke infektiøs anterior uveitis (IIAU): Der foreligger ingen studier, og derfor kan der ikke gives en vejledning.

IBD. Anti-IL-17 behandling kan muligvis forværre en Mb Crohn³⁵.

IL-12 og IL-23 inhibition

Anti-IL-12 og anti-IL-23 behandling omfatter antistoffet Ustekinumab, der rammer proteinet p40 og derfor neutraliserer både IL-12 og IL-23³⁶. (Dosis se venligst <http://www.medicin.dk/>)

Artrit: 13,5 procentpoint flere i Ustekinumab behandling end i placebo gruppen opnår ACR50 efter 24 uger, og der er også effekt på sygdomsprogression målt på røntgen³⁷⁻³⁹. Maksimal respons opnås efter 24 ugers behandling. Det vides ikke om effekten påvirkes ved samtidig behandling med MTX. Der var ikke forskel på ACR50 eller røntgen-progression, om Ustekinumab blev anvendt i doserne 45 mg eller 90.

Dactylitis og Enthesitis: Ustekinumab har vist effekt på patienterne med dactylitis og enthesitis opgjort efter 100 uger³⁸.

Neutraliserende antistoffer mod Ustekinumab angives at forekomme hos ca. 5%. Der er ikke evidens for, at suppleret af Ustekinumab behandlingen med MTX eller andre csDMARD hæmmer dannelsen af neutraliserende anti-Ustekinumab antistoffer³⁰.

Bivirkninger: Ved anvendelse af Ustekinumab gælder de samme forsigtighedsprincipper som ved anti-TNF inhibitorerne.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Ekstra-artikulære manifestationer

Psoriasis: Alle anti-IL-23, anti-IL-12 antistofferne har vist effekt på hudsygdommen.

Pustulosis palmoplantaris: Ustekinumab er kasuistik rapporteret at have klinisk effekt på pustulosis palmoplantaris⁴⁰, men der er ingen kontrollerede studier. Derfor kan der ikke gives en vejledning.

Ikke infektøs anterior uveitits (IIAU): Der foreligger ingen studier, og derfor kan der ikke gives en vejledning.

IBD Ustekinumab har vist effekt. (Se venligst <http://www.rads.dk/media/4295/beh-gastro-2017-final.pdf>)

Abatacept

Abatacept er et fusionsprotein bestående af den ekstracellulære del af CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) og Fc delen af humant IgG1.

Artrit: 7 procentpoint flere i Abataceptbehandling end i placebo-gruppen opnår ACR50 efter 24 uger. Det vides ikke, om der er effekt på sygdomsprogression målt på røntgen^{41,42}. Maksimal respons opnås efter 24 ugers behandling. Det vides ikke om effekten påvirkes ved samtidig behandling med MTX.

Dactylitis og Enthesitis: der er vist effekt⁴².

Ekstra-artikulære manifestationer

Psoriasis: Abatacept har vist effekt på hududslættene, dog sparsomt med opnåelse af PASI 75 hos ca. 10%⁴¹.

Pustulosis palmoplantaris: Der er ingen kliniske studier. Derfor kan der ikke gives en vejledning.

Ikke infektøs anterior uveitits (IIAU): Der er ingen kliniske studier. Derfor kan der ikke gives en vejledning.

IBD: Abatacept har ved Mb. Crohn vist, at ca. 10% flere end i placebobehandling opnår remission. Ved colitis ulcerosa er der ikke forskel på Abatacept og placebobehandling. Abatacept anbefales

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

på det foreliggende derfor ikke ved disse tilstande, men ser heller ikke ud til at forværre pågående inflammatorisk tarmsygdom.

tsDMARD til behandling PsA

Apremilast

Apremilast virker blokerende på cellens metabolisme (phosphodiesterase type 4)

Artrit: I randomiserede studier opnåede 20% ACR50 efter 24 ugers behandling imod 4% i placebogruppen⁴³. Det vides ikke om der er effekt på sygdomsprogression målt på røntgen.

Ekstra-artikulære manifestationer

Dactylitis og Enthesitis: Apremilast har vist effekt på enthesitis efter 24 ugers behandling, men ikke på daktylitis⁴³.

Hud komponent: Apremilast bliver anvendt til hudpsoriasis, hvor studierne har vist effekt med PASI 75 opnået hos 21% mod 4% i placebogruppen efter 24 ugers behandling⁴³.

Bivirkninger: Apremilast har i kliniske studier vist at have lav toksicitet og ingen behov for blodprøveovervågning udover initial måling af e-GFR til justering af dosis (ved e-GFR < 30 ml/min skal dosis sættes ned til 30 mg x 1 dagligt).

Pustuløs psoriasis arthritis (PPA), SAPHO-, PASH- og PAPASH syndrom

Det anbefales, at man prøver den samme algoritme som til PsA, der dog er uden evidens.

Opfølgning og monitorering

Hyppeghed af kontrolbesøg fastlægges efter et individuelt skøn af den behandlende læge.

Sygdomsaktiviteten beregnes ved DAPSA ud fra: antal hævede led (SJ: 0-66), antal ømme led (TJ:0-68), VAS-global (patientens globale vurdering af sygdoms aktivitet, 0-10 cm), VAS-smerte (patientens vurdering af smerte, 0-10 cm) og CRP⁴⁴.

DAPSA = SJ + TJ + VAS-global (cm) + VAS-smerte (cm) + CRP (mg/dl)

Version 1.0.

Godkendt den 01.06.18

Revideres xxxxxx

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Definitioner af sygdomsaktivitet og behandlingsrespons med DAPSA⁴⁴.

Tabel 3

	Remission	Lav sgd. aktivitet	Middel sgd. aktivitet	Høj sgd. aktivitet
DAPSA	≤4	>4 og ≤ 14	>14 og ≤ 28	≥ 28

Minimalt respons: 50% ændring i DAPSA

Moderat respons: 75% ændring i DAPSA

Major respons: 85% ændring i DAPSA

DAPSA er valideret i forhold til klinisk vurderet sygdomsaktivitet^{44,45} og er fundet signifikant associeret med funktionsbegrænsninger bedømt ved HAQ score og den fysiske komponent af SF-36, samt med radiografisk progression (PsA-modificeret Sharp/van der Heijde Score)⁴⁶

DAPSA har således content, discriminant og face validity samt følsomhed over for ændringer, men også korrelation med funktionsniveau og strukturel skade⁴⁶.

50%, 75% og 85% forbedring i DAPSA svarer til hhv. minimalt, moderat og major respons. Mindste klinisk relevante ændring i DAPSA fra behandlingsstart er sat til 35% (mest anvendt til forskning)⁴⁴. Dog er det klinisk mest relevante behandlingsmål remission eller lav sygdomsaktivitet.

DANBIO registrering

Det anbefales at benytte DANBIO modulet "Psoriasisgigt" som monitoreringsværktøj. DRS arbejder for "kvalitetsindikatorerne" (se Tabel 4 for oplæg) for PsA patienter; men ***disse er ikke implementeret*** i 01.06.18 PsA NBV udgaven.

Der kan suppleres med registrering af entesitis, daktylitis og PASI (oprettes i DANBIO) efter individuel vurdering, men der er ikke krav om, at dette gøres systematisk.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

For patienter, hvor en aksial involvering er den dominerende manifestation, benyttes modulet "Rygsøjlegigt" i DANBIO til monitoreringen. På denne måde kommer kvalitetsindikatorerne for "Rygsøjlegigt" til at gælde for psoriasisartrit med aksial involvering.

Tabel 4 DANBIO-kvalitetsindikatorer for PsA

Nr.	Navn	Standard
1	Nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal følges med tæt kontrol.	Nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal registreres med, <i>antal hævede led, antal ømme led (66/68 ledvurdering), VAS global, VAS-smerte, CRP</i> og angivelse af <i>medicinsk behandling</i> ved diagnosetidspunktet (+/- 3 mdr.) og herudover mindst en gang i det første sygdomsår. Ved oprettelse i DANBIO registreres <i>diagnosetidspunkt</i> og <i>diagnose</i> . Kvalitetsmål: Mindst 40% af nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal opfylde standarden.
2	Nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal være undersøgt for IgM reumafaktor på diagnosetidspunktet	Nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal registreres med IgM reumafaktor (eksakt- eller dikotomt svar) på diagnosetidspunktet (+/- 6 mdr.). Kvalitetsmål: Mindst 40% af nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal opfylde standarden.
3	Nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal have udført røntgen status på diagnosetidspunktet.	Nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal have udført <i>røntgen status</i> (hænder, håndled og forfødder) på diagnosetidspunktet (+/- 6 mdr.). Indikatoren er opfyldt ved registreret undersøgelsesdato. Kvalitetsmål: Mindst 40% af nydiagnosticerede psoriasisgigt patienter skal opfylde standarden.
4	Psoriasisgigt patienter skal følges longitudinelt.	Psoriasisgigt patienter med sygdomsvarighed > 1 år fra diagnosetidspunktet skal registreres mindst en gang hvert år (ét fuldt visit) med <i>antal hævede og ømme led (66/68 ledvurdering), VAS global, VAS smerte, CRP</i> og angivelse af <i>medicinsk behandling</i> . Kvalitetsmål: Mindst 40% af psoriasisgigt patienter med sygdomsvarighed > 1 år fra diagnosetidspunktet skal opfylde standarden.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

5	Psoriasisgigt patienter følges med funktionsniveau.	Psoriasisgigt patienter med sygdomsvarighed > 1 år fra diagnosetidspunktet skal registreres med HAQ mindst en gang hvert år. Kvalitetsmål: Mindst 40% af psoriasisgigt patienter med sygdomsvarighed > 1 år fra diagnosetidspunktet skal opfylde standarden.
---	---	--

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

Referencer

1. Pedersen OB V, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1422-1426. doi:10.1136/ard.2007.082172.
2. O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):673-685. doi:10.1016/j.berh.2014.10.010.
3. Moll JM, Wright V. Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. doi:10.1016/0049-0172(73)90035-8.
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi:10.1002/art.21972.
5. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2069. doi:0315162X-35-2069 [pii].
6. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3150-3155. doi:10.1002/art.34536.
7. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147-157. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x.
8. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1131-1135. doi:ard.2008.094839 [pii]10.1136/ard.2008.094839.
9. Agca R, Heslinga M, Kneepkens EL, van Dongen C, Nurmohamed MT. The Effects of 5-year Etanercept Therapy on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2017;44(9):1362-1368. doi:10.3899/jrheum.161418.
10. Husted J a, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1349-1356. doi:10.3899/jrheum.121500.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

11. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41(5):887-896. doi:10.3899/jrheum.130797.
12. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: Experience with 1162 patients. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2395-2402. doi:10.3899/jrheum.131375.
13. Vander Cruyssen B, Hoffman IEA, Zmierzak H, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1145-1149. doi:10.1136/ard.2004.032177.
14. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6). doi:10.1186/ar2327.
15. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2013-2020. doi:10.1002/art.1780391210.
16. 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 (Hoboken, NJ)*. 2016;68(5):1060-1071. doi:10.1002/art.39573.
17. Eder L, Chandran V, Ueng J, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2010;49(7):1367-1373. doi:10.1093/rheumatology/keq102.
18. Kingsley GH, Kowalczyk a, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatol*. 2012;51(February):1368-1377. doi:10.1093/rheumatology/kes001\r10.1093/rheumatology/kes001. Epub 2012 Feb 17.
19. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-361. doi:10.3899/jrheum.150614.
20. Hills RJ, Ive FA. Folic acid rescue used routinely in psoriatic patients with known methotrexate "sensitivity." *Acta Derm Venereol*. 1992;72(6):438-440.
21. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

- Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5):824-837. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.906.
22. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in Psoriasis Patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:10-15. doi:10.1016/j.sder.2010.01.002.
 23. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1939-1950. doi:10.1002/art.20253.
 24. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(3):464-470. doi:10.1002/acr.21848.
 25. Fagerli KM, Lie E, Van Der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):132-137. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202347.
 26. Glinborg B, Østergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):382-390. doi:10.1002/art.30117.
 27. Glinborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: Results from the danish nationwide DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1213-1223. doi:10.1002/art.37876.
 28. Jimenez-Boj E, Stamm TA, Sadlonova M, et al. Rituximabin psoriatic arthritis: An exploratory evaluation. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1868-1871. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201897.
 29. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, et al. Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy - a single centre, open-label study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1). doi:10.1186/ar3228.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

30. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):261-273. doi:10.1111/bjd.12654.
31. Arnold T, Schaarschmidt M-L, Herr R, Fischer JE, Goerdts S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14(11):1089-1099. doi:10.1111/ddg.13152.
32. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(SUPPL. 2). doi:10.1136/annrheumdis-2012-202371.
33. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):347-355. doi:10.1002/acr.23111.
34. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):70-80. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.058.
35. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017:1-6.
36. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(1). doi:10.1007/s13555-015-0092-3.
37. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, m. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-999. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204655.
38. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Arthritis Care Res*. 2015;67(12):1739-1749. doi:10.1002/acr.22645.

National behandlingsvejledning (NBV): Psoriasis arthritis

39. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-c. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1000-1006. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204741.
40. Morales-Múnera C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012. doi:10.1111/bjd.12150.
41. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):939-948. doi:10.1002/art.30176.
42. Mease PJ, Gottlieb AB, Van Der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1550-1558. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210724.
43. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-1026. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205056.
44. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): Defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811-818. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207507.
45. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1441-1447. doi:10.1136/ard.2009.122259.
46. Aletaha D, Alasti F, Smolen J. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):418-421. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209511.