

Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit och psoriasisartrit 2024

På uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening: Helena Forsblad d'Elia, Tomas Husmark, Ulf Lindström, Agnes Szentpetery, Johan K Wallman, Sara Wedrén

SAMMANFATTNING AV NYHETER FÖR 2024.....	2
BAKGRUND	3
SAMMANFATTNING FÖR AXIAL SPONDYLARTRIT	4
AXIAL SPONDYLARTRIT.....	6
Icke biologiska läkemedel.....	7
tsDMARDs.....	8
bDMARDs	8
Instrument för bedömning och utvärdering av sjukdomsaktivitet och funktion	11
Responsmått/Remission	12
Treat-to-target.....	12
Behandlingslängd/Dosreduktion av bDMARDs.....	12
SAMMANFATTNING FÖR PSORIASISARTRIT.....	14
PSORIASISARTRIT	17
Icke biologiska läkemedel.....	17
tsDMARDs.....	19
bDMARDs	20
Instrument för bedömning och utvärdering av sjukdomsaktivitet och funktion	25
Responsmått/Remission	26
Treat-to-target.....	26
Behandlingslängd/Dosreduktion bDMARDs.....	26
PERIFER SPA.....	28
SÄRSKILDA MANIFESTATIONER VID SPA	29
SÄKERHETSASPEKTER.....	31
APPENDIX	34
Tabell 1-8	34
Figur 1-2.....	38
Text 1-2	39
REFERENSER.....	41

SAMMANFATTNING AV NYHETER FÖR 2024

Här presenteras kortfattat de viktigaste förändringarna i de uppdaterade riktlinjerna för 2024.

Flera studier har publicerats om bimekizumab (Bimzelx®; som hämmar IL17 A och F) vid axial spondylartrit (axSpA). Preparatet har nu indikation för både icke-radiografisk axSpA (nr-axSpA) och ankyloserande spondylit (AS) och effektdata för bimekizumab presenteras i behandlingsriktlinjerna. I nuläget är därmed tre subkutana IL17-hämmare godkända vid axSpA (sekukinumab, ixekizumab och bimekizumab), men av dem ingår enbart sekukinumab i läkemedelsförmånen vid axSpA.

Bimekizumab är också godkänt vid PsA, och placeras på samma plats som sekukinumab och ixekizumab i behandlingsalgoritmen. Vid PsA ingår alla dessa tre IL17-hämmare i läkemedelsförmånen, men i nuläget enbart för patienter där TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämpligt.

Avsnitten som beskriver evidensen för byte av verkningsmekanism efter behandlingssvikt på b/tsDMARDs (i huvudsak studerat för behandlingssvikt på TNF-hämmare) vid såväl axSpA som PsA har setts över på nytt. Effektdata för aktuella preparat jämfört med placebo redovisas för att underlätta en indirekt jämförelse. Head-to-head studier saknas fortsatt, medan en del observationsstudier av axSpA/PsA stödjer att byte till en andra TNF-hämmare kan fungera lika bra som byte till annan verkningsmekanism. Vid upprepad behandlingssvikt inom en preparatgrupp rekommenderas dock byte av verkningsmekanism.

Det har tillkommit ett antal mindre RCTs på blandade artritpopulationer (inklusive axSpA och PsA) som studerat olika dosreduktionsregimer för TNF-hämmare. Information om dessa har lagts till för respektive diagnos, men förändrar inte rekommendationen att försöka med dosreduktion, snarare än utsättning, av b/tsDMARDs för axSpA/PsA-patienter som uppnått varaktigt (minst 6 månader) låg sjukdomsaktivitet.

Vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är upadacitinib nu godkänt för såväl ulcerös kolit som Crohns sjukdom och risankizumab är godkänt för Crohns sjukdom.

Stycket om JAK-hämmarbehandling har setts över, men förblir väsentligen oförändrat. SRF rekommenderar fortsatt att beakta EMA och Läkemedelsverkets aktuella säkerhetsinformation beträffande patienturval och dosering.

BAKGRUND

Dessa riktlinjer är framtagna av en arbetsgrupp utsedd av Svensk Reumatologisk Förening (SRF). Avsikten är att sammanfatta aktuella principer för läkemedelsbehandling vid axSpA och PsA baserat på evidens från publicerade studier, internationella rekommendationer och i vissa fall enligt beprövad erfarenhet och konsensus. Riktlinjerna avses att uppdateras årligen. Den individuella variationen mellan patienter är betydande, och det är ofta svårt att extrapolera från kliniska studier till enskilda patienter varför det är viktigt att behandlingsbeslut individanpassas och sker i samråd med patienten. Syftet med rekommendationerna är att:

- skapa en enhetlig strategi vid användandet av främst DMARDs vid spondylartriter (i första hand axSpA och PsA)
- utgöra ett stöd åt de enskilda reumatologspecialisterna samt för reumaenheter i olika delar av landet
- bidra till en likartad behandling av dessa patientgrupper i hela landet
- vara underlag vid prioriteringsdiskussioner, såväl internt inom klinikerna som vid diskussioner med sjukhusledning och regionshuvudmän

Vid uppdatering av de aktuella riktlinjerna har internationella rekommendationer och riktlinjer beaktats.[1-5] Referenslistan innefattar nyckelreferenser men utgör inte någon fullständig sammanställning av den relevanta litteraturen.

SAMMANFATTNING FÖR AXIAL SPONDYLARTRIT

För detaljerad information, se längre ner i dokumentet samt flödesschemat.

Vid val av läkemedelsbehandling för axial spondylartrit (axSpA) bör man, utöver axial sjukdom, även ta hänsyn till förekomst och grad av perifer sjukdom (artrit, daktylit, entesit), extra-muskuloskeletala manifestationer (irit, inflammatorisk tarmsjukdom [IBD], psoriasis) och annan samsjuklighet.

COX-hämmare

Första linjens farmakologiska behandling av axSpA är COX-hämmare. Det finns en betydande dokumentation avseende symtomlindrande effekt och säkerhet samt mångårig klinisk erfarenhet. Majoriteten av patienterna med axSpA har god effekt av behandling med COX-hämmare. Behandlingen ges vid behov eller kontinuerligt utifrån symtombilden. Samma försiktighet och kontraindikationer ska beaktas som vid behandling med COX-hämmare vid andra sjukdomstillstånd.

csDMARDs och kortisoninjektioner

Vid axSpA där symtom och klinisk bild domineras av perifer artrit provas initialt lokala kortisoninjektioner om sjukdomsaktiviteten bedöms som låg till måttlig.

Vid persisterande/recidiverande perifer artrit kan behandling med sulfasalazin övervägas. Effekten av sulfasalazin på axiala symtom är liten. Metotrexat, som är ringa studerat i denna patientgrupp, har ingen säkert påvisad effekt.

Vid engagemang av perifera leder och sakroiliit kan lokal kortisoninjektion provas.

Rekommendation för start av b/tsDMARD-behandling

Innan ordination av b/tsDMARD vid axSpA bör patienturvalet särskilt beaktas:

Sjukdomsaktivitet

Hög sjukdomsaktivitet enligt klinisk bedömning av reumatolog, som sammanväger olika inflammatoriska sjukdomsuttryck – axial sjukdom, perifer sjukdom (artrit, entesit, daktylit), irit, IBD, psoriasis, tillsammans med validerat mått på axial sjukdomsaktivitet (i första hand ASDAS-CRP $\geq 2,1$).

Terapisvikt på konventionell behandling

Otillräcklig effekt eller biverkningar av minst två COX-hämmare i sammanlagt tre månader. Om den kliniska bilden domineras av perifer artrit kan behandlingsförsök med sulfasalazin övervägas först.

b/tsDMARDs

Bland b/tsDMARDs rekommenderas TNF-hämmare som förstahandspreparat p.g.a. god dokumenterad effekt och lång klinisk erfarenhet. Samtliga fem tillgängliga TNF-hämmare är godkända för behandling av axSpA (influximab saknar dock indikation icke-radiografisk axSpA [nr-axSpA] och golimumab och certolizumab ingår endast i läkemedelsförmånen när etanercept eller adalimumab inte är lämpliga) och effekten på axiala symtom bedöms likvärdig mellan preparaten.

Vid byte p.g.a. svikt på TNF-hämmare kan en annan TNF-hämmare, en IL17-hämmare eller en JAK-hämmare övervägas. (För säkerhetsaspekter med JAK-hämmande behandling se [sidan 32](#))

i huvuddokumentet.) Hos patienter med IBD rekommenderas inte behandling med IL17-hämmare eller etanercept, och vid iriter rekommenderas i första hand monoklonala TNF-hämmare.

Vid samtidig svår psoriasis, överväg behandling med IL17-hämmare framför en andra TNF-hämmare (i synnerhet etanercept) efter svikt på en första TNF-hämmare.

Tre IL17-hämmare (sekukinumab, ixekizumab, bimekizumab) är godkända för behandling av axSpA, men enbart sekukinumab ingår i läkemedelsförmånen. Som första bDMARD-behandling är effekten på axiala symptom likartad den som ses vid behandling med en första TNF-hämmare. Hos TNF-hämmar-erfarna patienter med ankyloserande spondylit (AS) har preparaten visat måttlig effekt (i relation till den bland TNF-hämmar-naiva patienter).

JAK-hämmarna upadacitinib och tofacitinib är godkända för behandling av AS, och upadacitinib även för nr-axSpA. Effekten på axiala symptom hos såväl bio-naiva som bio-erfarna patienter förefaller likartad med den som ses vid behandling med bDMARDs.

Faktorer som talar för god klinisk effekt vid behandling med TNF-hämmare är lägre ålder, kortare sjukdomsduration, CRP-stegring, högre grad av inflammatoriska ödem i sakroiliakaleder eller kotpelare på MRT samt HLA-B27 positivitet. Eftersom ingen av dessa faktorer med säkerhet kan förutsäga behandlingssvar hos en enskild patient, bör beslutet om behandling i första hand baseras på klinisk diagnos och grad av sjukdomsaktivitet, men ovan nämnda faktorer bör vägas in.

Vid nr-axSpA är bDMARDs och upadacitinib endast godkända vid objektiva tecken på inflammation, dvs förhöjt CRP och/eller tecken på inflammation i sakroiliakaleder på MRT, vilket baseras på resultat från de studier som ligger till grund för indikationen.

Kombination av csDMARD och b/tsDMARD

Det finns inget entydigt stöd för att kombinationsbehandling med csDMARD medför ytterligare behandlingseffekt eller bidrar till förbättrad läkemedelsöverlevnad av b/tsDMARDs vid axSpA.

Behandlingsutvärdering

Utvärdering av behandlingseffekt bör göras efter 3-6 månader och utsättning bör ske om patienten inte svarat på behandlingen. För rekommendation kring utvärderingsinstrument, se sidan [11](#) samt tabell [4](#) och [5](#).

Behandlingslängd/dosreduktion av bDMARD

Flertalet studier har visat att utsättande av bDMARD hos axSpA patienter med inaktiv sjukdom leder till recidiv med hög sjukdomsaktivitet hos en majoritet av patienterna. Dosreduktion/förlängt behandlingsintervall fungerar däremot ofta väl och kan övervägas för patienter som uppnått bestående (minst sex månader) inaktiv sjukdom och där prognosen bedöms som god.

AXIAL SPONDYLARTRIT

Axial spondylartrit (axSpA) kan ses som ett sjukdomsspektrum som innefattar ankyloserande spondylit (AS), radiografisk axial SpA (r-axSpA) och icke-radiografisk axial SpA (nr-axSpA). Ankyloserande spondylit klassificeras enligt modifierade New York kriterier ([Tabell 2](#)),[6] och r-axSpA och nr-axSpA enligt Assessment of SpondyloArthritis International Society's (ASAS) kriterier ([Figur 1](#)).[7] Flertalet patienter med axSpA med radiografisk sakroiliit uppfyller både kriterier för AS och för r-axSpA, vilket medför att begreppen kan betraktas som utbytbara.[8]

Det är viktigt att betona att den kliniska diagnosen inte grundas på klassifikationskriterier eller förekomst av enskilda testresultat, kliniska uppgifter eller fynd, utan bygger på en samlad bedömning av all relevant information. Utförande av t.ex. magnetisk resonanstomografi (MRT) av sakroiliakalederna bör således endast göras när det föreligger klinisk misstanke om axSpA, för att undvika låg specificitet, och datortomografi (DT) (ej röntgen) endast vid längre symptomduration, för att undvika låg sensitivitet.

AS har i västvärlden en prevalens på cirka 0,1-0,2 % och cirka 70% är män. Flertalet patienter har symtomdebut före 30 års ålder. I många fall tar det flera år innan diagnos ställs. Epidemiologiska studier tyder på att nr-axSpA kan ha minst lika hög prevalens som AS, men med en mer jämn könsfördelning och är inte sällan förenat med psoriasis eller inflammatorisk tarmsjukdom.[9-11]

För utredning av patienter på klinisk misstanke om axSpA med MRT lanserades för cirka tio år sedan en definition på signifikanta ödem i sakroiliakalederna som förekomst av två eller flera separata ödem i samma bildsnitt eller ett ödem som sträcker sig över minst två bildsnitt. Ödemet skall vara lokaliserat subkondralt eller periartikulärt och i hög grad tyda på axSpA.[12] Falskt positiv MRT enligt denna definition har dock rapporterats hos 20-40% av friska eller vid ospecifika ryggproblem.[13] I en uppdatering av definitionen för positiv MRT poängteras att värdera MRT-resultaten i sitt kliniska sammanhang och att förekomst av strukturella förändringar såsom av erosioner stödjer en positiv MRT-bedömning.[14] Det har också visat sig att subkondralt benmärgsödem utan förekomst av strukturella förändringar på MRT är mindre vanligt vid axSpA än vad som tidigare uppfattats.[15] Området är under utveckling och en uppdatering av definition för positiv MRT förväntas framöver.

Negativa prognostiska faktorer för progress av AS-relaterade radiografiska förändringar i kotpelaren, mätt med modifierade Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) [16] är bland annat manligt kön, sedan tidigare förekomst av radiografiska förändringar, rökning, förhöjd sjukdomsaktivitet, laboriemässig inflammatorisk aktivitet och övervikt.[17-19] De strukturella förändringarna i kotpelaren påverkar ryggrörligheten och den fysiska funktionen, vilket även påverkar livskvaliteten.[20]

Flertalet studier rapporterar att 10-40% av patienter med nr-axSpA progredierar till r-axSpA under en period på 2-10 år.[21] Vid förekomst av signifikanta benmärgsödem på MRT,[22, 23] HLA-B27 [22, 23] eller förhöjd CRP [24] ökar risken avsevärt. I en studie visade förekomst av kronisk inflammatorisk ryggsmärta i kombination med kraftig inflammation i sakroiliakalederna med MRT och HLA-B27 ett positivt prediktivt värde på 92% för att utveckla AS vid åtta års uppföljning.[22].

Icke biologiska läkemedel

COX-hämmare

Den basala farmakologiska behandlingen av axSpA är COX-hämmare. Det finns en betydande dokumentation avseende symtomlindrande effekt och säkerhet i korttidsstudier.[25, 26] Det finns ingen tydlig evidens för att rekommendera någon specifik COX-hämmare framför övriga. En RCT av diklofenak jämfört med placebo tydde inte på att kontinuerlig medicinering med diklofenak bromsade syndesmofytutveckling vid AS,[27] medan en RCT av kontinuerlig celecoxib medicinering jämfört med medicinering vid behov talade för en sådan effekt.[28] I en posthoc-analys av celecoxibstudien sågs en mer påtaglig bromsande radiografisk effekt hos AS-patienter med förhöjd SR eller CRP,[29] vilket även en observationsstudie talat för.[30] Sammantaget behövs mer data för att klarlägga om COX-hämmare har bromsande effekt på radiografisk progress eller ej.

Det finns inga placebokontrollerade studier som specifikt utvärderat effekten av COX-hämmare vid nr-axSpA, men i en jämförande studie av naproxen vs. naproxen i kombination med infliximab sågs att 37% uppnådde partiell remission i behandlingsarmen som enbart fick naproxen jämfört med 60% i kombinationsarmen, vilket visar att COX-hämmare kan vara tillräcklig behandling för många patienter.[31, 32]

Få studier belyser säkerhet vid långtidsbehandling med COX-hämmare vid axSpA men det finns en stor klinisk erfarenhet.[25, 26, 33] Samma försiktighet och kontraindikationer ska beaktas som vid behandling med COX-hämmare vid andra sjukdomstillstånd.

Kortison

Det finns god klinisk erfarenhet av behandling med lokala kortisoninjektioner vid engagemang av perifera leder och sakroiliakaleder.[1]

Behandling med peroralt kortison i hög dos eller under lång tid rekommenderas inte, vilket är i överensstämmelse med internationella behandlingsrekommendationer.[1] Detta trots att man i en liten, två veckors, placebokontrollerad RCT av AS-patienter med hög sjukdomsaktivitet såg signifikant minskning av BASDAI vid behandling med prednisolon 50 mg/dag jämfört med placebo. Det primära utfallsmåttet 50% förbättring av BASDAI (BASDAI50) uppnåddes dock inte.[34]. I en annan liten 24-veckors RCT jämfördes peroral prednisolon-behandling i en nedtrappande dos från 60 mg/dag till 5 mg/dag efter 7 veckor med placebo hos patienter med aktiv axSpA. BASDAI50 uppnåddes av signifikant fler patienter i prednisolon-gruppen jämfört med i placebo-gruppen.[35] Det saknas RCTs av peroral behandling med kortison under längre tid.

csDMARDs

Vid utebliven behandlingseffekt av ovanstående preparat kan man vid förekomst av perifer ledsjukdom överväga csDMARD-behandling vid axSpA. Randomiserade kontrollerade studier av AS har visat att sulfasalazin kan ha viss effekt på den perifera ledkomponenten, men ingen eller viss effekt på det axiella engagemanget.[2, 36-38] Tre RCT av metotrexat (7,5-10 mg/v) vid AS, med totalt endast 116 patienter, ger inte tillräckligt stöd för nytta av denna behandling.[37, 39] I klinisk praxis används ofta metotrexat i högre doser vid perifer ledsjukdom, men den eventuella effekten av detta är inte adekvat studerad.

Sammantaget kan vid perifer artrit således behandling med sulfasalazin övervägas.

tsDMARDs

JAK-hämmare

Det finns två JAK-hämmare som är godkända för behandling av axSpA, upadacitinib (Rinvoq®) och tofacitinib (Xeljanz®). Båda preparaten har indikation för behandling av patienter med AS som sviktat på konventionell behandling, medan upadacitinib också är godkänt för nr-axSpA. Vid nr-axSpA krävs enligt indikationen även objektiva tecken på inflammation i form av förhöjt CRP och/eller ödem vid MRT av sakroiliakaleder. Preparaten har visat god effekt vad gäller förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet på patienter med hög sjukdomsaktivitet. Båda preparaten har vidare visats minska benmärgsödem på MRT, i kotpelare och sakroiliakaleder, jämfört med placebo.[40-42]

Upadacitinib, en JAK1-hämmare, har studerats i 3 RCTs. I den första (fas II/III) studerades bio-naiva patienter med AS (n=187). Efter 14 veckors behandling uppnåddes ASAS20/40 av 65%/52% i gruppen behandlad med upadacitinib 15 mg/dag, vilket var signifikant fler jämfört med 40%/26% i placebogruppen.[40] I den andra AS-studien inkluderades endast patienter som haft otillräcklig effekt eller biverkningar av behandling med ≥ 1 bDMARD.[43] Majoriteten (74%) hade provat 1 TNF-hämmare. 420 patienter randomiserades 1:1 till aktiv behandling eller placebo. Vid utvärdering efter 14 veckor uppnådde 65%/45% i behandlingsgruppen och 38%/18% i placebogruppen ASAS20/40. Resultaten i denna studie är således, vid indirekt jämförelse, likartade med vad man tidigare sett i prövningar med bDMARDs och JAK-hämmare bland bio-naiva patienter. Den tredje studien inkluderade 314 patienter med aktiv nr-axSpA.[44] Majoriteten var bio-naiva, ca. 1/3 hade tidigare provat någon bDMARD. ASAS20/40 uppnåddes av 67%/45% jämfört med 44%/23% i placebogruppen i hela studiepopulationen efter 14 veckor. ASAS40-respons för bio-naiva var 51% jämfört med 33% hos de bio-erfarna. Sammantaget är dessa resultat jämförbara med liknande studier med TNF/IL17A-hämmare på denna patientgrupp.

Tofacitinib är en hämmare av JAK1 och 3 med viss effekt på JAK2. Tofacitinib är godkänt för behandling av patienter med aktiv AS som haft otillräckligt behandlingssvar på konventionell behandling. Preparatet har studerats i en fas III studie med 269 patienter med AS, varav ca 80% var bio-naiva.[45] Efter 16 veckors behandling av bio-naiva patienter (n=102) uppnådde 62%/45% ASAS20/40 respons (jfr placebo 33%/14%). Vad gäller bio-erfarna patienter (n=31) uppnådde 39%/26% ASAS20/40 (jfr placebo 16%/6.5%).

bDMARDs

TNF-hämmare

Det finns fem godkända TNF-hämmare för behandling av axSpA – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab och infliximab, varav infliximab endast har AS-indikation enligt FASS. Samtliga preparat har visats ha god effekt vad gäller förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet på patienter med hög sjukdomsaktivitet som sviktat på traditionell behandling, vid AS med en ASAS20 respons i nivån 58-61% (median för placebo: 21%) och ASAS40-respons i nivån 39-47% (median för placebo: 12%).[46-51]

Vid nr-axSpA är behandling med TNF-hämmare indicerat vid säker diagnos, hög sjukdomsaktivitet samt svikt på behandling med COX-hämmare, och dessutom krävs även objektiva tecken på aktiv inflammation, antingen i form av förhöjt CRP eller signifikant inflammation på MRT.[50, 52-54] Preparaten har visats ha god klinisk effekt på sjukdomsaktivitet vid nr-axSpA. Efter 12-16 veckors behandling erhöles ASAS20 respons i

nivån 44-71% jämfört med placebo 31-40%, och ASAS40 respons 32-57% jämfört med placebo 15-23%.[50, 52-56]

Doseringen för infliximab har genomgående varit 5 mg/kg kroppsvikt i RCTs. Beprövad erfarenhet i Sverige talar dock för att många patienter svarar på lägre dos (3 mg/kg kroppsvikt). Vid behandling med infliximab 3 mg/kg kroppsvikt bör därför dosen ökas till 5 mg/kg kroppsvikt, alternativt doseringsintervallen kortas, vid otillräcklig effekt innan behandlingsförsöket avslutas.

Det finns inga RCTs som jämför TNF-hämmare mot varandra vid axSpA. I en indirekt jämförelse mellan preparaten fann man dock ingen skillnad i effekt.[57] Det finns endast enstaka studier av patienter med axSpA som direkt jämfört effekten av TNF-hämmare (etanercept) gentemot csDMARD-preparat (sulfasalazin), vilka visade bättre effekt för etanercept.[58, 59] I RCTs av TNF-hämmare har samtidig behandling med metotrexat eller annat csDMARD varierat mellan 0 och ca. 40 %. Inga RCTs har utvärderat effekten av samtidigt startad behandling med csDMARD i kombination med TNF-hämmare jämfört med endast TNF-hämmare. Kombinationsbehandling med csDMARD har i vissa registerstudier, bl.a. baserat på svenska data, varit associerat med att patienterna i högre grad stått kvar på TNF-hämmaren [60-64]. Denna association har dock inte påvisats i andra registerstudier, [65, 66] varför säkra slutsatser om huruvida kombinationsbehandling bidrar till att kvarstå längre på behandling med TNF-hämmare inte kan dras.

Placebokontrollerade studier vid axSpA löper vanligtvis över 4-6 månader, och kan därför inte förväntas påvisa en sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen. Vid jämförelse av radiografisk progress hos AS-patienter, behandlade med någon av TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och infliximab, med den hos en historisk AS-kohort fanns ingen signifikant skillnad efter 2 års uppföljning.[67-69] Observationsstudier tyder inte heller på någon tydlig effekt på gruppnivå efter kort tids behandling (<2 år) med TNF-hämmare, men indikerar en viss bromsande effekt efter längre tids behandling, vilken möjligen är kopplad till minskad inflammatorisk aktivitet.[70-77] Numbers needed to treat (NNT) för att undvika en mätbar progress är generellt hög i dessa studier,[78] men kunskapen är i nuläget otillräcklig för specifika patientgrupper, speciellt för individer med snabb progress eller kända riskfaktorer för progress, där effekten av långtidsbehandling skulle kunna vara av betydelse. RCTs som använt MRT-score som utfallsmått visar att TNF-hämmare reducerar benmärgsödem.[52-54, 79-81]

Det är för närvarande inte klarlagt om tidig behandling med TNF-hämmare förhindrar utveckling från nr-axSpA till AS, men observationella jämförelser talar för att behandling med TNF-hämmare kan bromsa utveckling av strukturella förändringar i sakroiliakalederna.[82]

IL17-hämmare

Det finns tre godkända IL17-hämmare för behandling av axSpA. Sekukinumab (Cosentyx®) och ixekizumab (Taltz®) vilka hämmar IL17 A, samt bimekizumab (Bimzelx®) som hämmar IL17 A och F). Preparaten har indikation för behandling av AS och nr-axSpA vid svikt på konventionell behandling. Vid nr-axSpA krävs enligt indikationen även objektiva tecken på inflammation i form av förhöjt CRP och/eller ödem vid MRT av sakroiliakaleder. Alla IL17-hämmare har visats ha god effekt vad gäller förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet på patienter med hög sjukdomsaktivitet. RCTs som kunnat påvisa en sjukdomsmodifierande effekt av IL17-hämmare mätt med röntgen vid axSpA saknas. Vid jämförelse av radiografisk progress hos AS-patienter behandlade med sekukinumab med en historisk kohort av bio-naiva patienter som behandlats med COX-hämmare fanns ingen

signifikant skillnad efter 2 års uppföljning.[83] De tre preparaten har dock visats reducera benmärgsödem vid MRT-undersökning.[84-87]

Sekukinumab har vid AS studerats i 2 indikationsgrundande RCTs, I och II, med sammantaget 590 patienter, varav 69% var TNF-hämmar-naiva.[88] I studie I administrerades sekukinumab intravenöst initialt (varför resultat från denna ej rapporteras mer här) och i studie II genomgående subkutant. I studie II (n=219) var ASAS20/40 respons i sekukinumab 150 mg-gruppen 61%/36% jämfört med i placebogrupperna 28%/11% efter 16 veckor. Effekten av sekukinumab i studie II studerades också uppdelat på TNF-hämmar-naiva och tidigare TNF-hämmarbehandlade patienter. Efter 16 veckor uppnådde 68%/43% ASAS20/40 respons av TNF-hämmar-naiva patienter jämfört med placebo 31%/18%, medan 50%/25% uppnådde ASAS20/40 respons hos tidigare TNF-hämmarbehandlade patienter jämfört med placebo 24%/0%.[89]

Vid nr-axSpA baseras indikationen för sekukinumab på en RCT med 555 patienter.[84] Studien bestod av 3 armar; sekukinumab 150 mg var 4:e vecka med laddningsdos vecka 1, 2, 3 (LD), sekukinumab 150 mg var 4:e vecka utan laddningsdos (NL) och placebo. 90% av patienterna var bio-naiva. Primärt utfallsmått var ASAS40 respons vecka 16 för LD och vecka 52 för NL. Vid 16 veckor var utfallet likartat i båda behandlingsarmarna, ASAS40 uppnåddes av 42% i LD och 42% i NL vs. 29% i placebogrupperna. Vid 52 veckor var responsen 35% och 40% vs. 20% för placebo. Trots den höga behandlingseffekten i placebogrupperna vecka 16 uppnåddes de primära utfallsmåtten. Studien var inte designad att visa skillnader mellan de båda behandlingsarmarna men mot bakgrund av resultaten kan behandlande reumatolog överväga att avstå laddningsdos (vilket skiljer sig från dosering enligt FASS).

Ixekizumabs godkännande för behandling av AS, baseras på 2 RCTs med drygt 300 patienter i respektive studie.[90] I den första studien randomiserades 341 bio-naiva patienter till 4 behandlingsarmar (80 mg var 4:e respektive varannan vecka, adalimumab [jämförelsearm] och placebo). Med den godkända doseringen av ixekizumab (80mg var 4:e vecka) uppnådde 64%/48% ASAS20/40 vid vecka 16, jmf med 59%/36% för adalimumab och 40%/18% för placebo. Behandlingseffekten för ixekizumab hos denna patientpopulation var således god och jämförbar med den man sett i tidigare studier med TNF-hämmare. I den andra studien inkluderades uteslutande patienter som inte svarat på eller haft biverkningar av TNF-hämmare, 1/3 hade provat 2 st TNF-hämmare.[85] Med den godkända doseringen av ixekizumab uppnådde 48%/25% ASAS40/20 vid vecka 16, jmf med 30%/13% för placebo.

Vid nr-axSpA är ixekizumab studerat i en RCT med 303 bio-naiva patienter som randomiserades till 2 behandlingsarmar (80 mg var 4:e resp. varannan vecka) och placebo.[86] Med den godkända doseringen ixekizumab uppnådde 35% ASAS 40 vid vecka 16, jmf med 19% för placebo, och vid 52 veckor sågs fortsatt ASAS40 respons hos 30% med ixekizumab jmf med 13% i placebogrupperna.

Bimekizumab är godkänt för behandling av AS baserat på en RCT med 332 patienter.[87] Majoriteten var bio-naiva; endast 16 % hade tidigare behandlats med TNF-hämmare. 2/3 fick aktiv behandling. Efter 16 veckor uppnåddes det primära utfallsmåttet ASAS20/40 hos 66%/45% vs 43%/22% i placebogrupperna, vilket är i samma nivå som för TNF-hämmare och andra IL17-hämmare. I en separat analys av de bio-erfarna var behandlingseffekten likartad (ASAS40: 40% vs 18% i placebogrupperna). Antalet bio-erfarna patienter var dock litet (n=57), varför resultatet bör tolkas med viss försiktighet.

Vid nr-axSpA är bimekizumab studerat i en RCT med 254 patienter, varav hälften fick placebo.[87] 90% var bio-naiva. Det primära utfallsmåttet ASAS20/40 uppnåddes efter 16 veckors behandling hos 69%/48% vs 38%/21% i placebogrupper. Effekten hos de bio-erfarna i denna studie var god (ASAS40 60% vs 12% i placebogrupper) men antalet patienter ytterst få (n=27). Behandlingseffekten för bimekizumab i denna patientgrupp är likartad den man sett för andra IL17-hämmare, subkutana TNF-hämmare och upadacitinib.

Byte av verkningsmekanism för b/tsDMARDs vid behandlingssvikt

Randomiserade studier som stödjer byte av verkningsmekanism vid behandlingssvikt saknas. Vid en indirekt jämförelse av randomiserade studier på AS patienter som sviktat på minst en biologisk behandling uppnåddes ASAS40 respons av 26%/6,5% med tofacitinib/placebo, 45%/18% med upadacitinib/placebo, 25%/0% med sekukinumab/placebo, 25%/13% med ixekizumab/placebo och 40%/18% med bimekizumab/placebo under de placebokontrollerade faserna, medan motsvarande studier på TNF-hämmare saknas. I observationsstudier har setts att patienter som har sviktat på en TNF-hämmare har lika god, eller bättre, effekt av att byta till en andra TNF-hämmare, som att byta till sekukinumab.[91-94] Likväl, vid upprepad behandlingssvikt på en preparattyp rekommenderar vi att byta till preparat med annan verkningsmekanism.

bDMARDs och tsDMARDs som har studerats vid AS, utan eller med ringa effekt

Studier som beskriver detta finns i [Appendix, Text 1](#).

Instrument för bedömning och utvärdering av sjukdomsaktivitet och funktion

Nedan angivna instrument utgör stöd för klinikern vid beslut om behandling. En sammanvägning av samtliga faktorer som påverkar sjukdomens svårighetsgrad bör göras och nivån av sjukdomsaktivitet definieras i slutändan av behandlande reumatolog.

Utvärdering av axial sjukdom bör omfatta följande dimensioner:

- Läkarens globala sjukdomsskattning
- Smärta (VAS)
- Patientens globala sjukdomsskattning (VAS)
- Sjukdomsaktivitet (ASDAS och/eller BASDAI*)
- Funktion (BASFI*)
- CRP och/eller SR
- Rörlighet i ryggen (förslagsvis BASMI*) – ej obligatorisk i svensk uppföljning

* De svenska versionerna kan laddas ner från <http://srq.nu/for-varldgivarer/for-anvandare/>

Utvärdering bör göras enligt de första sex punkterna enligt ovan, men det bör läggas störst tyngdpunkt på mått reflekterande inflammatorisk aktivitet (i första hand ASDAS, CRP och/eller SR).

Vid samtidigt förekommande perifer ledsjukdom görs uppföljning och utvärdering av detta som vid PsA (se nedan).

Vid nr-axSpA är b/tsDMARDs enbart godkända vid objektiva tecken till inflammation, i form av förhöjt CRP och/eller benmärgsödem på MRT, vilket baseras på resultat från de studier som ligger till grund för indikationen. Utöver detta rekommenderas inte MRT för utvärdering

av sjukdomsaktivitet inför beslut om behandlingsstart eller utvärdering av behandling. MRT kan dock vara vägledande i situationer där det är oklart om symptomen beror på inflammation eller andra orsaker.[1]

Responsmått/Remission

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) är det bäst validerade indexet för utvärdering av sjukdomsaktivitet och behandlingseffekt vid axSpA och rekommenderas av ASAS (Tabell 4).[95, 96] Inaktiv sjukdom <1.3, låg 1.3-2.0, hög sjukdomsaktivitet 2.1-3.5, mycket hög sjukdomsaktivitet >3.5. Förbättring: $\Delta \geq 1.1$. Uttalad förbättring: $\Delta \geq 2.0$. Remission definieras lämpligen genom ASDAS-värde <1.3 alternativt ASAS kriterier för partiell remission (definieras genom absoluta värden för samtliga 4 ingående VAS-skolor <2) (Tabell 5).

Ett annat ofta använt mått i kliniska studier för att definiera signifikant klinisk förbättring är en relativ förbättring av BASDAI på >50% eller mer än 2 skalstegs förbättring (skala 0-10) samt effekt enligt värdering av reumatologspecialist.

Treat-to-target

Målstyrd behandling, treat-to-target, vid axSpA har diskuterats och inaktiv sjukdom alternativt låg sjukdomsaktivitet har föreslagits som mål.[97] Det vetenskapliga underlaget för treat-to-target strategi är ännu mycket begränsat. I en icke-blindad, ”cluster”-randomiserad, 1-årig studie av 160 patienter jämfördes treat-to-target (uppföljning var 4:e vecka) hos patienter med axSpA och ASDAS ≥ 2.1 med standardbehandling (uppföljning var 12:e vecka). I treat-to-target-gruppen intensifierades behandlingen i syfte att uppnå ASDAS <2.1. Studiens primära utfall var andelen patienter som förbättrades $\geq 30\%$ i ASAS-Health Index,[98] vilket uppnåddes av 47% i treat-to-target-gruppen jämfört med 34% i gruppen med standardbehandling, en skillnad som inte var statistiskt signifikant.[99] Vissa sekundära utfall uppnåddes såsom ASDAS låg sjukdomsaktivitet, treat-to-target 52% jmf standardbehandling 35%. Andelen patienter som erhöll bDMARD var signifikant högre vid treat-to-target, 56% jämfört med 27% vid standardbehandling. Det primära utfallet uppnåddes således inte i studien och mer underlag avseende treat-to-target-strategi erfordras, även beträffande val av mål för behandlingen.

Behandlingslängd/Dosreduktion av bDMARDs

Det vetenskapliga underlaget för dosreduktion eller utsättande av TNF-hämmare utgörs av ett antal observationsstudier samt fem randomiserade studier,[100-104] varav den största på certolizumab. 736 patienter med tidig axSpA (AS och nr-axSpA) erhöll certolizumab under 48 veckor, varvid 43% hade uppnått bibehållen remission (ASDAS <1.3 vid vecka 32 eller vecka 36 samt vid vecka 48). Dessa patienter randomiserades därefter till antingen fortsatt normaldosering, halverad dos (200 mg var 4:e vecka) eller placebo under ytterligare 48 veckor. Det primära utfallsmåttet i studien var bibehållen låg sjukdomsaktivitet (ASDAS <2.1) under vecka 48-96, vilket uppnåddes av snarlika andelar i de båda behandlingsarmarna, 84% respektive 79%, vs. endast 20% i placebogruppen.[101]

I en annan RCT studerades nr-axSpA patienter som uppnått inaktiv sjukdom efter 28 veckors behandling med adalimumab (n=305). Dessa randomiserades till fortsatt behandling respektive placebo. Man fann en signifikant lägre andel med sjukdomsskov under 1 års uppföljning hos de som fortsatte behandling med TNF-hämmare jämfört med de som övergick till placebo (47% vs. 70%).[100].

Därtill finns ytterligare tre RCTs på blandade artritpopulationer (Studie I-III; varav axSpA n=58/55/40 [Studie III enbart AS]) som, bland patienter med stabil remission eller låg sjukdomsaktivitet (under minst 6 [I och III] respektive 12 månader [II]) jämfört fortsatt normaldosering mot en stegvis förlängning av doseringsintervallet för TNF-hämmare (I: från motsvarande 100% till 66% till 50% till 0% av normaldos var 3e månad vid fortsatt låg sjukdomsaktivitet, och med möjlighet att dosöka igen vid sjukdomsskov; II: förlängning av doseringsintervallet med 25% var 4e månad för subkutana preparat, eller med 2 veckor efter varje infliximab infusion, och med möjlighet att dosöka igen vid sjukdomsskov; III: dubbling av etanercept-intervallet). I Studie I hade dosen efter 1 år i genomsnitt halverats bland axSpA patienterna i dosreduktionsgruppen (21% hade helt avslutat behandlingen), utan skillnader i andelen med fortsatt låg sjukdomsaktivitet (67% mot 74% i normaldoseringsgruppen) eller i frekvensen av sjukdomsskov.[102] I Studie II hade omkring hälften av axSpA patienterna i dosreduktionsgruppen kunnat minska dosen med mer än 50% efter 18 månader, utan några kvarstående skillnader i sjukdomsaktivitet.[103] Sjukdomsskov var dock klart vanligare i dosreduktionsgruppen i denna studie. I Studie III kvarstod 55% av AS patienterna i dosreduktionsgruppen i låg sjukdomsaktivitet efter 6 månader, att jämföra med 65% av de som fortsatt med normaldosering.[104]

Dosreduktion eller ökat intervall av TNF-hämmare vid axSpA är därutöver i observationsstudier mest studerat hos patienter med AS och visar hos dessa patienter en bibehållen remission/låg sjukdomsaktivitet hos 53-100% av patienterna efter en genomsnittlig uppföljningstid på ett år.[105-107]

Utsättning vid remission av axSpA är också studerat för IL17A-hämmaren ixekizumab.[108] 741 patienter från de 3 ovan beskrivna indikationsgrundande RCT:s ingick i studien. Patienterna behöll sin dosering (Ixezumab 80 mg var annan resp. var 4:e vecka) under 24 veckor. Därefter randomiserades de 155 patienter som uppnått ASDAS-remission till 3 armar – fortsatt behandling i respektive dosering samt placebo. Vid utvärdering 60 veckor senare var 76% i de två behandlingsgrupperna fria från sjukdomsskov vs. 36% i placebogruppen.[109] Man såg ingen skillnad mellan r-axSpA och nr-axSpA i utfallet.[108] Prediktorer för sjukdomsskov var högre ASDAS-värden över tid, högt BMI och högt CRP vid randomiseringen vecka 24.[108] Bland patienterna med sjukdomsskov under behandling med placebo, uppnådde 96% åter låg sjukdomsaktivitet eller remission inom 16 veckor efter återstart av ixekizumab.[109]

Hos patienter med axSpA som uppnått varaktig (minst 6 månader) och låg sjukdomsaktivitet föreslås utifrån detta i första hand att dosreducering av bDMARD (snarare än utsättning) görs för att bibehålla behandlingsmålet.

SAMMANFATTNING FÖR PSORIASISARTRIT

För detaljerad information, se längre ner i dokumentet samt flödesschemat och tabellen ”Evidensbaserad DMARD-behandling av olika manifestationer vid psoriasisartrit”

Vid val av läkemedelsbehandling av psoriasisartrit (PsA) bör hänsyn alltid tas till förekomst och grad av muskuloskeletala manifestationer (artrit, daktylit, entesit, axial sjukdom), utbredning av psoriasis, andra extra-muskuloskeletala manifestationer (irit, IBD) samt annan samsjuklighet.

COX-hämmare och kortison

Vid mono-/oligoartikulär PsA utan negativa prognostiska faktorer (förhöjd SR/CRP, daktylit eller erosiv sjukdom) rekommenderas COX-hämmare och lokala kortisoninjektioner som första linjens terapi. Vid övriga former av PsA är dessa behandlingar däremot att betrakta som symtomlindrande komplement till DMARD-terapi. I väntan på effekt av DMARD-behandling eller vid sjukdomsskov kan perorala glukokortikoider ges i lägsta effektiva dos.

csDMARDs

Vid polyartikulär PsA rekommenderas csDMARD som första linjens terapi, d.v.s. enbart COX-hämmare och lokala kortisoninjektioner bör i normalfallet ej ges vid sådan sjukdomsbild. Även vid mono-/oligoartikulär PsA bör csDMARD initieras i fall med negativa prognostiska faktorer eller vid kvarstående relevant påverkan på fysisk funktion trots adekvat försök med COX-hämmare och lokala kortisoninjektioner.

Metotrexat rekommenderas som förstahandspreparat inom csDMARD gruppen, med leflunomid eller sulfasalazin som alternativ i andra hand. Stöd för en måttlig effekt på perifer artrit vid PsA finns för samtliga dessa preparat, medan det inte är adekvat studerat huruvida de hämmar radiografisk sjukdomsprogress. För metotrexat finns även visst stöd för effekt på daktylit respektive entesit, och för leflunomid på daktylit. Effekt av csDMARD på axiellt engagemang vid PsA är ej studerat, men ringa effekt av dessa preparat ses vid axSpA av annan typ. Metotrexat har måttlig, leflunomid liten och sulfasalazin ingen effekt på psoriasis.

Kombinationsbehandling med olika csDMARDs rekommenderas vid PsA enbart som alternativ behandling för utvalda patienter (visst stöd finns för att addera leflunomid eller ciklosporin A till metotrexat).

Rekommendation för start av b/tsDMARD behandling

Start av b/tsDMARD behandling vid PsA rekommenderas i följande situationer:

Vid perifer ledsjukdom

För patienter med persisterande måttlig till hög sjukdomsaktivitet, såsom förekomst av artriter/daktyliter med eller utan förhöjd SR/CRP samt a) eller b)

a) Terapisvikt på behandling med csDMARD

Utebliven eller otillräcklig effekt efter ≥ 3 månaders behandling med csDMARD.

b) Mycket hög sjukdomsaktivitet

Vid mycket hög sjukdomsaktivitet kan det finnas skäl att överväga att behandla direkt med TNF-hämmare (med eller utan csDMARD), utan ett föregående behandlingsförsök med csDMARD i monoterapi, trots att TNF-hämmare som första DMARD inte innefattas i godkänd indikation. Detta kan vara aktuellt hos patienter med utbredd polyartikulär sjukdom

(+/- daktylit), hög laboratoriemässig inflammation, samt hotande funktionsbortfall. Syftet med detta är att uppnå snabbare behandlingseffekt och minska risken för bestående ledskador och funktionsnedsättning.

Vid axial sjukdom

Behandling av axial PsA är ännu otillräckligt studerat varför samma överväganden vad gäller sjukdomsaktivitet och svikt på konventionell behandling som vid axSpA rekommenderas.

b/tsDMARDs

Första linjens behandling bland b/tsDMARDs vid PsA är i normalfallet TNF-hämmare, baserat på god dokumenterad effekt och lång klinisk erfarenhet. Samtliga fem tillgängliga TNF-hämmare har god och likvärdig effekt på artrit, daktylit och entesit vid PsA och hämmar radiografisk sjukdomsprogress (i nuläget ingår dock golimumab och certolizumab endast i läkemedelsförmånen när etanercept eller adalimumab inte är lämpliga). Effekt av TNF-hämmare på axiellt engagemang vid PsA är otillräckligt studerat, men god effekt ses vid axSpA av annan typ. Etanercept har sämre effekt på psoriasis än övriga preparat. Hos patienter med svår psoriasis kan IL17-hämmare övervägas som första linjens b/tsDMARD istället för TNF-hämmare, men i nuläget ingår IL 17-hämmare enbart i läkemedelsförmånen för patienter där TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämpligt.

Som andra linjens b/tsDMARD vid PsA rekommenderas TNF-hämmare, IL17-hämmare eller JAK-hämmare. (För säkerhetsaspekter med JAK-hämmarbehandling se [sidan 32](#) i huvuddokumentet.)

Bland såväl bio-naiva som bio-erfarna PsA patienter har IL17-hämmare (sekukinumab, ixekizumab, bimekizumab) och JAK-hämmare (tofacitinib, upadacitinib) en effekt på artrit som är ungefär i nivå med vad som ses för TNF-hämmare. Effekt av båda dessa preparatklasser är vidare visat för daktylit, entesit och hämning av radiografisk sjukdomsprogress. Effekt på axiellt engagemang vid PsA är även visat för sekukinumab, medan ixekizumab, bimekizumab och JAK-hämmare har känd effekt vid axSpA av annan typ. IL17-hämmarna är effektivare än TNF- och JAK-hämmare på psoriasis.

Efter att TNF-, IL17- och JAK-hämmare har provats (eller bedömts olämpligt), rekommenderas IL23-hämmare (guselkumab, risankizumab) eller ustekinumab (där ustekinumab dock i nuläget inte ingår i läkemedelsförmånen vid nyinsättning), medan abatacept och apremilast enbart rekommenderas som alternativa behandlingar för utvalda patienter. Vid indirekta jämförelser av studier på såväl bio-naiva som bio-erfarna PsA patienter, har IL23-hämmare en effekt på artrit som är ungefär i nivå med TNF-hämmare, medan effekten av ustekinumab, abatacept och apremilast är mindre än för TNF-hämmare. Att IL23-hämmare ej placeras tidigare i behandlingstrappan motiveras av att head-to-head studier mot TNF-hämmare saknas, samt att hämning av radiografisk sjukdomsprogress är mindre tydligt visat än för flertalet andra b/tsDMARD-klasser. Bland dessa preparat är effekt på entesit och daktylit visat för alla utom abatacept. Inget av dessa preparat har säkerställd effekt på axial sjukdom. Ustekinumab och IL23-hämmare har mycket bra effekt på psoriasis, medan apremilast har liten och abatacept ingen säker effekt på huden. Apremilast kan övervägas främst till patienter med lindrigare PsA som sviktat på csDMARD och inte bedöms lämpliga för behandling med bDMARDs eller JAK-hämmare.

Kombination av csDMARD och b/tsDMARD

Vad gäller effekt på artrit vid PsA, förefaller kombinationsbehandling med b/tsDMARD och csDMARD (främst studerat för kombinationen TNF-hämmare och metotrexat) att ge en begränsad tilläggseffekt jämfört med b/tsDMARD som monoterapi. Däremot tycks kombinationsbehandling öka chansen för att patienten står kvar längre på TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp.

Behandlingsutvärdering

Utvärdering av behandlingseffekt bör göras efter 3-6 månader och utsättning bör ske om patienten inte svarat på behandlingen. För rekommendation kring utvärderingsinstrument, se sidan [25](#) samt tabell [7](#) och [8](#).

Behandlingslängd/dosreduktion av bDMARD

Tillgängliga studier visar att utsättning av bDMARD bland patienter med PsA, som uppnått ett varaktigt behandlingsmål, i en majoritet av fallen leder till uppblossande sjukdomsaktivitet efter en tid. En relativt högre andel patienter tycks däremot kunna bibehålla behandlingsmålet trots dosreduktion/förlängt behandlingsintervall, vilket således kan övervägas för patienter som uppnått bestående (minst 6 månader) inaktiv sjukdom och där prognosen bedöms som god.

PSORIASISARTRIT

Psoriasis förekommer hos ca 3% av befolkningen och upp till 30% av patienter med psoriasis har någon form av muskuloskeletalt engagemang.[110] En metaanalys av 266 studier visade en prevalens av PsA på 22,7% hos europeiska patienter med psoriasis.[111] Enligt svenska diagnosregister har ca. 0,35 % av den vuxna befolkningen diagnostiserad PsA.[112] Män och kvinnor insjuknar lika ofta. I senare års RCTs har PsA i regel definierats som förekomst av artrit och samtidig psoriasis. För klassifikation används främst CASPAR-kriterierna ([Tabell 3](#)).[113] Den kliniska bilden varierar, men patienterna kan grovt indelas i mono-/oligoartikulär sjukdom (30-50%), symmetrisk polyartrit (30-50%) eller huvudsakligen axial sjukdom (5%).[114, 115] Fördelat över dessa tre kategorier föreligger en tendens till engagemang av DIP-leder, röntgenologiska mutilerande förändringar (sällsynt), samt axiellt engagemang av varierande grad. Aktuella studier tyder på att svårare former av PsA kan ha en långtidsprognos som i många avseenden påminner om den vid RA.[116] Faktorer som talar för dålig prognos vad gäller radiografisk progression är polyartrit, hög laboratoriemässig inflammatorisk aktivitet mätt med SR eller CRP, förekomst av ledsador kliniskt (deformitet, funktionsnedsättning, subluxation, ankylos) eller radiografiskt, daktylit och nagel engagemang. [3, 117-123] En studie av 283 PsA-patienter visade att en diagnostisk försening med 6 månaders bidrag till utvecklingen av erosioner i perifera leder och sämre långsiktig fysisk funktion.[124]

Behandlingen av PsA kompliceras av heterogenitet både vad det gäller allvarlighetsgrad och vilka domäner som är engagerade hos den enskilda patienten. Vid läkemedelsbehandling av PsA bör hänsyn alltid tas till förekomst och grad av perifer artrit, axiala symtom, entesit, daktylit, utbredning av hud- och nagelpsoriasis, extra-muskuloskeletala manifestationer associerade med PsA (irit och IBD) samt annan samsjuklighet.[125]

Icke biologiska läkemedel

COX-hämmare

En grundläggande symtomlindrande farmakologisk behandling vid PsA är COX-hämmare. Det finns endast ett fåtal små studier som undersökt behandlingseffekten av COX-hämmare vid PsA, men lång och god klinisk erfarenhet ger stöd för behandlingen.[126] Det finns ingen tydlig evidens för att rekommendera någon specifik COX-hämmare framför övriga.

Kortison

Beprovd erfarenhet av lokala kortisoninjektioner vid engagemang av perifera leder och sacroiliakaleder är god. Avseende finger-daktylit finns en mindre (n=73 affekterade fingrar), icke-randomiserad, prospektiv studie som visat signifikant bättre behandlingseffekt av en lokal kortisoninjektion i flexorsenskidan vid ett tillfälle än av 4 veckors behandling med ibuprofen i fulldos.[127] I väntan på effekt av DMARD-behandling eller vid sjukdomsskov kan perorala glukokortikoider ges i lägsta effektiva dos.[126]

csDMARD

Vid polyartikulär PsA, som är den sjukdomstyp som i huvudsak studerats i läkemedelsstudier, rekommenderas csDMARD som första linjens behandling (d.v.s. enbart COX-hämmare och lokala kortisoninjektioner bör i normalfallet ej ges vid sådan sjukdomsbild). Även vid oligoartikulär PsA bör csDMARD initieras i fall med förekomst av negativa prognostiska markörer (förhöjd SR/CRP, daktylit eller erosiv sjukdom) eller vid kvarstående relevant påverkan på fysisk funktion trots adekvat försök med COX-hämmare/lokala kortisoninjektioner.

Metotrexat monoterapi vid PsA har endast jämförts mot placebo i en något större RCT (221 inkluderade patienter), där den relativt låga dosen 15 mg/vecka användes.[128] Ingen signifikant effekt observerades för PsARC,[129] ACR20 (Tabell 6) eller DAS28 efter 6 månader, även om en numerisk fördel sågs i metotrexatgruppen. Signifikant effekt noterades för patientens och läkarens globala bedömning samt för hudengagemang av metotrexat jämfört med placebo. Numeriskt sågs avsevärt större respons i subgruppen med RA-liknande polyartikulär sjukdomsbild.[130]

Stöd för en behandlingseffekt av metotrexat finns även från tre RCTs som jämfört TNF-hämmare med/utan samtidig metotrexatbehandling mot metotrexat monoterapi bland PsA patienter utan erfarenhet av någon av dessa preparattyper.[131-133] Efter 4-6 månader av metotrexat monoterapi uppnåddes ACR20/50 respons av 67/40%, av 51/31%, respektive av 58/33% i dessa tre studier (vilket dock var signifikant färre än i TNF-hämmar-armarna i alla tre fallen). I den största av dessa studier (n=851) sågs ingen signifikant skillnad vid 6 månader mellan metotrexat monoterapi och TNF-hämmar-armarna (etanercept monoterapi eller i kombination med metotrexat) avseende DAPSA-förbättring (Tabell 7), HAQ-förbättring, daktylit- eller entesitutfall. Avsaknaden av placebo grupper begränsar dock i viss mån tolkningen.

Vidare finns ett antal studier med låg evidensgrad som även visat effekt av metotrexat,[134-138] medan registerstudier påvisat dels en liknande drug-survival för metotrexat vid PsA som vid RA,[139, 140] dels att behovet att initiera b/tsDMARD behandling inte tydligt skiljer sig mellan nydiagnostiserade PsA och RA patienter som inlett behandling med metotrexat.[140] I en treat-to-target studie där behandlingen intensifierades månadsvis om minimal sjukdomsaktivitet (MDA; Tabell 8) ej uppnåtts, stod 26% av patienterna också kvar på den initiala metotrexat-behandlingen i monoterapi efter 1 år.[141]

Huruvida metotrexat hämmar radiografisk sjukdomsprogress i förhållande till placebo är inte tillräckligt studerat, men i relation till TNF-hämmare uppvisar metotrexat en signifikant mindre sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen.[132]

Baserat på ovanstående och den goda kliniska erfarenhet som finns bedöms metotrexat som förstahandsvalet vid behandling av PsA med perifert ledengagemang, med leflunomid eller sulfasalazin som alternativ i andra hand.

Leflunomid har i ett fåtal studier uppvisat en måttlig effekt på sjukdomsaktivitet vid PsA (modifierad ACR20 respons = 36% vs. 20% i placebo gruppen i en RCT).[142-144] Eventuell sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen för leflunomid har ej studerats vid PsA.

Sulfasalazin har också studerats vid PsA, med stöd för en måttlig effekt på sjukdomsaktivitet (PsARC respons³ = 58% vs. 45% i placebo gruppen i en RCT),[129, 143] medan data även här saknas avseende eventuell sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen.

Ciklosporin A har slutligen också i ett fåtal studier visats ha en måttlig effekt på sjukdomsaktivitet vid PsA,[145, 146] men dess användning begränsas av biverkningsprofilen.

Avseende effekt på huden används i första hand metotrexat vid måttlig/svår psoriasis bland csDMARDs.[3] Indirekt jämförelse av andelen patienter som uppnått PASI75 (se Responsmått/Remission; Hudengagemang) respons vid vecka 12-16 i psoriasis- och PsA-studier tyder visserligen på att ciklosporin A är effektivare än metotrexat, men användningen av ciklosporin A begränsas av biverkningsprofilen.[146, 147] Leflunomid har liten och sulfasalazin ingen säker effekt på psoriasis.[4, 142, 148]

Kombinationsbehandling med csDMARDs

Kunskaperna kring effekten av csDMARD-kombinationer vid PsA är begränsade. Metotrexat i kombination med leflunomid har jämförts mot metotrexat plus placebo i en mindre RCT vid nydiagnosticerad PsA (n=78; medeldoser vid studiens slut i kombinationsgruppen: metotrexat 21 mg/vecka, leflunomid 18 mg/dag).[149] Vid 16 veckor hade signifikant fler i kombinationsgruppen uppnått minimal disease activity (MDA; 59% vs. 32%), men fler hade även avbrutit studien p.g.a. biverkningar i denna grupp (26% vs. 8%). Transaminasstegring var numeriskt (31% vs. 18%) och förändrade tarmvanor signifikant (26% vs. 8%) vanligare i kombinationsgruppen. Från en mindre RCT (n=72) finns även visst stöd för att addera ciklosporin A till metotrexat bland patienter med otillräckligt svar på metotrexat i monoterapi.[150]

tsDMARDs

Apremilast

Apremilast (Otezla®) är en fosfodiesteras 4-hämmare som i fem RCTs visats ha en måttlig effekt avseende såväl förbättring av inflammationsgrad som av funktion och hälsorelaterad livskvalitet vid PsA.[151-155] Vid en indirekt jämförelse är den kliniska effekten hos bio-naiva patienter något mindre för apremilast än den som noterats i studier med TNF-hämmare (ACR20=38% [medelvärde från de fem studierna] efter 16 veckor, för apremilast med den rekommenderade dygnsdosen 30 mg x 2 vs. ACR20=20% för placebo), men i nuläget finns inga head-to-head studier. Sämre behandlingssvar sågs hos patienter med tidigare biologisk behandling (ACR20=28% [medelvärde från de tre studierna som undersökt denna population] efter 16 veckor vs. ACR20=9% för placebo). En av studierna undersökte enbart helt DMARD-naiva patienter, igen med en måttlig ACR20 respons på 31% efter 16 veckor vs. 16% för placebo.[154] Icke konklusiva resultat föreligger kring värdet av kombinationsbehandling med csDMARD (främst metotrexat, men även sulfasalazin eller leflunomid har använts i studierna). Publicerade resultat avseende eventuell sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen för apremilast saknas. Apremilast visade liten behandlingseffekt på psoriasis vid 16 veckor.[151-153] Sammanfattningsvis kan apremilast övervägas till patienter med lindrigare sjukdomsbild som sviktat på csDMARD och inte bedöms lämpliga för behandling med bDMARD eller JAK-hämmare.

JAK-hämmare

Tofacitinib (Xeljanz®) är en hämmare av JAK1 och 3 med viss effekt på JAK2 som är godkänd för behandling av PsA med otillräckligt behandlingssvar eller intolerans vid annan DMARD-behandling. Godkännandet är baserat på två RCTs med god effekt på inflammationsgrad, funktion och livskvalitet.[156, 157] I den ena studien undersöktes TNF-hämmar-naiva patienter på stabil csDMARD-dos.[156] Bland de patienter som fick den rekommenderade dosen tofacitinib 5 mg två gånger dagligen uppnådde 50/28% ACR20/50 efter tre månader jämfört med 33/10% av dem som fick placebo. Effektstorleken var jämförbar med adalimumab, som fanns med som aktiv referensbehandling. Avseende sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen gjordes ingen direkt jämförelse mellan tofacitinib och placebo, men efter 12 månader var andelen som ej hade progredierat radiografiskt jämförbar mellan grupperna som fått tofacitinib och adalimumab (96% med tofacitinib 5 mg x 2 vs. 98% med adalimumab). I en studie av patienter som sviktat på TNF-hämmare gav tofacitinib 5 mg x 2 ungefär lika bra effekt avseende inflammationsgrad och funktion som hos TNF-hämmar-naiva efter tre månader (ACR 20/50 50/30% jämfört med 24/15% med placebo).[157] Effekten av tofacitinib på psoriasis var i studien av TNF-hämmar-naiva på samma nivå som för adalimumab. Å andra sidan var effekten på psoriasis endast numeriskt bättre än placebo för tofacitinib 5 mg x 2 i studien av TNF-erfarna.

Tofacitinib har inte godkänd indikation för psoriasis. Tofacitinib ska enligt FASS-indikation ges i kombination med metotrexat vid PsA eftersom inga patienter i godkännande-studierna behandlades med tofacitinib i monoterapi.

Upadacitinib (Rinvoq®) är en JAK1-hämmare som godkänts för behandling av PsA, som monoterapi eller i kombination med metotrexat, vid otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera DMARDs. Preparatet har studerats i 2 RCTs, I och II, som visat god effekt på inflammationsgrad, funktion och livskvalitet. I studie I undersöktes bDMARD-naiva patienter (82% på stabil csDMARD-dos), som erhöll upadacitinib, adalimumab som aktiv referensbehandling eller placebo. Bland de patienter som fick den rekommenderade dosen upadacitinib 15 mg dagligen uppnådde 71/38% ACR20/50 efter 12 veckor jämfört med 65/38% av dem som fick adalimumab och 36/13% med placebo. Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har också påvisats bland bio-naiva patienter.[158] I studie II sågs god klinisk behandlingseffekt även bland patienter med tidigare erfarenhet av bDMARDs. Efter 12 veckor uppnådde 57/32% ACR20/50 respons vs. 24/5% med placebo.[159] Sammanslagen analys av ovanstående studier (n=1916) av upadacitinib som monoterapi (30%) eller i kombination med ≤ 2 icke-biologiska DMARDs (70%) visade liknande effektivitet och säkerhet för monoterapi jämfört med kombinationsbehandling.[160] Effekten på psoriasis var i nivå med den för adalimumab bland bDMARD-naiva patienter. Upadacitinib har ej indikation för psoriasis.

bDMARDs

TNF-hämmare

Det finns fem godkända TNF-hämmare för behandling av PsA – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab och infliximab. Doseringar av adalimumab, certolizumab pegol, etanercept och golimumab har i läkemedelsstudier varit samma som vid RA-behandling, men för infliximab har dosen genomgående varit 5 mg/kg kroppsvikt var 6-8:e vecka. Beprövad erfarenhet i Sverige och observationsstudier från Danmark och Island talar för att många patienter kan svara på en lägre dos av infliximab (3 mg/kg kroppsvikt).[161] Vid behandlingsstart med infliximab 3 mg/kg kroppsvikt bör därför dosen ökas till 5 mg/kg kroppsvikt, alternativt doseringsintervallen kortas, vid otillräcklig effekt innan behandlingsförsöket avslutas. För patienter med hög sjukdomsaktivitet som sviktat på traditionell behandling har samtliga preparat visats ha god effekt avseende förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet med ACR20 respons på 55% (median) vs. 14% (median) för placebo och ACR50 respons på 40% (median) vs. 5% (median) för placebo.[162-166] Indirekta jämförelser mellan adalimumab, etanercept, golimumab och infliximab har visat likartad effekt av preparaten.[167, 168] Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har påvisats för samtliga fem TNF-hämmare.[162, 164, 169-171] Monoklonala TNF-hämmare visar alla god behandlingseffekt på psoriasis.[163-166] I relation till dessa ger etanercept långsammare insättande och mindre effekt på psoriasis, baserat på andelen patienter som uppnått PASI75 respons jämfört med placebo efter 10-16 veckors behandling.[147, 162]

Samtidig behandling med TNF-hämmare och metotrexat har i RCTs varierat mellan 42 och 64%.[162-166] I en systematisk genomgång av sekundära analyser från randomiserade studier och observationsstudier, där TNF-hämmare i monoterapi jämförts med TNF-hämmare i kombination med metotrexat, ses liten eller ingen skillnad i ACR respons (oavsett anti-TNF preparat).[172] En RCT har jämfört effekten av etanercept med och utan tillägg av metotrexat och såg ingen förbättrad effekt med kombinationsbehandling.[132] Avsaknad av tilläggseffekt vid kombination av etanercept med metotrexat har även setts i en större observationsstudie,

där man dock såg en bättre effekt för infliximab och adalimumab när de kombinerades med metotrexat.[173] Flera studier inom PsA-fältet talar för att kombinationsbehandling kan öka chansen för att patienten står kvar längre på TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp.[63, 172, 174-176] Den gynnsamma mekanismen för kombinationsbehandling kan vara genom att minska bildningen av läkemedelsantikroppar, som kan reducera effekten av TNF-hämmaren eller orsaka läkemedelsreaktioner (fr.a. vid infliximabinfusion).[172]

TNF-hämmare (som monoterapi eller i kombination med metotrexat) har visats vara mer effektiva än metotrexat i monoterapi och har snabbt insättande effekt hos DMARD-naiva patienter. I en öppen RCT där infliximab plus metotrexat jämfördes med metotrexat uppnåddes ACR20/50 av 86/73% i infliximab plus metotrexat-gruppen efter 16 veckor och 67/40% i gruppen som fick enbart metotrexat.[131] Skillnaden i respons var statistiskt signifikant efter 2 veckor för ACR20 och efter 6 veckor för ACR50. Vid en jämförelse av monoterapi med etanercept vs. metotrexat uppnåddes ACR20/50/70 vid 48 veckor av 83/63/40% av dem som fick etanercept och 71/49/25% av dem som fick metotrexat.[132] I denna studie sågs också snabbare effekt av TNF-hämmare med statistiska skillnader efter 4 veckor för ACR20/50 och efter 8 veckor för ACR70, samt signifikant mindre radiografisk progress efter 48 veckor med etanercept i förhållande till metotrexat monoterapi. Även golimumab i kombination med metotrexat har jämförts mot metotrexat monoterapi bland patienter med tidig sjukdom utan tidigare erfarenhet av dessa preparattyper. Efter 22 veckor hade ACR20/50 respons uppnåtts av 85/81% i kombinationsgruppen vs. 58/33% bland de med enbart metotrexat.[133] I en observationsstudie med genomsnittlig uppföljningstid på 3 år fann man vidare att bland TNF-hämmarbehandlade hade 61% progredierat radiografiskt vid en mät punkt 2-4 år efter behandlingsstart medan motsvarande siffra hos metotrexatbehandlade var 88%.[177]

IL17-hämmare

Sekukinumab (Cosentyx®), en IL17A-hämmare, har indikation för behandling av PsA, baserat på RCTs som visat god effekt avseende förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet.[178-180] Bland bio-naiva patienter var den kliniska behandlingseffekten i två placebokontrollerade studier snarlik den som visats för TNF-hämmare (ACR20/50=59/42% [medelvärde efter 24 veckor] med normal underhållsdos 150 mg per månad; ACR20/50=58/39% med 300 mg per månad; ACR20/50=17/7% med placebo). En head-to-head studie mot adalimumab, som inkluderade bio-naiva patienter men använde dosen 300 mg sekukinumab per månad, visade även den en likartad behandlingseffekt på ledinflammation, daktylit, klinisk entesit och funktion, medan effekten på psoriasis i huden var bättre för sekukinumab och en större andel patienter avslutade behandling med adalimumab i förtid.[180] Bland TNF-hämmar-erfarna patienter har något sämre men fortsatt goda resultat observerats (ACR20/50=35/21% [medelvärde] med 150 mg per månad som underhållsdos; ACR20/50=45/27% med 300 mg per månad; ACR20/50=15/7% med placebo). Baserat på ovanstående rekommenderas den högre dosen 300 mg per månad till patienter som ej svarat adekvat på TNF-hämmare (liksom till patienter med måttlig till svår plackpsoriasis), medan man för TNF-hämmar-naiva patienter initialt rekommenderar 150 mg per månad. Likartad klinisk effekt har setts oavsett samtidig metotrexat-behandling eller ej. Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen med 150 mg dosen har påvisats i en blandad population där 71% var bio-naiva och de resterande TNF-hämmar-erfarna.[178]

En RCT har utvärderat effekten av behandling med sekukinumab specifikt på axiala manifestationer av PsA.[181] Patienterna uppfyllde CASPAR-kriterierna och bedömdes ha aktiv inflammatorisk ryggsmärta med BASDAI ≥ 4 och VAS ryggsmärta ≥ 40 . Av de 89% av patienterna som hade tillgängliga MRT-bilder både vid baseline och vid uppföljning hade

60% patologiska fynd vid baseline. Efter 12 veckor hade 63% respektive 66% av patienter behandlade med 300 mg respektive 150 mg sekukinumab uppnått ASAS20 jämfört med 31% av dem som fick placebo. ASAS40 uppnåddes av 44/40% med sekukinumab och 12% med placebo. Förbättringen i MRT-score med aktiv behandling jämfört med placebo vid vecka 16 var signifikant. Resultaten för ASAS-respons var ungefär desamma oavsett om patienterna hade patologisk eller normal MRT vid baseline. Efter 12 veckor övergick de placebobehandlade till aktiv behandling med endera dosen. Den effekt som sågs vid 12 veckor bibehölls upp till 52 veckor. Det finns inga liknande studier med andra preparat varför det inte går att avgöra om sekukinumab är bättre eller sämre på axiala PsA-manifestationer än något annat b/tsDMARD.

Ixekizumab (Taltz®) är ytterligare en IL17A-hämmare som har indikation för behandling av PsA. Tre RCTs (placebokontrollerade studier bland bio-naiva [med adalimumab som aktiv referensbehandling] respektive patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare, samt en head-to-head studie mot adalimumab bland bio-naiva) har visat god effekt avseende förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet.[182-184] Bland bio-naiva patienter låg den kliniska behandlingseffekten på ACR20/50=58/40% efter 24 veckor med normaldosen 80 mg var 4:e vecka vs. ACR20/50=30/15% med placebo. Likvärdig behandlingseffekt som för adalimumab har påvisats avseende ledinflammation och funktion,[182, 184] medan ixekizumab i head-to-head studien var signifikant bättre än adalimumab avseende klinisk entesit och psoriasis.[184] God klinisk behandlingseffekt sågs även bland patienter med tidigare erfarenhet av TNF-hämmare (ACR20/50=53/35% efter 24 veckor vs. ACR20/50=19/5% med placebo). Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har påvisats bland bio-naiva patienter.[182] Likartad klinisk effekt har setts oavsett samtidig behandling med csDMARDs (inklusive MTX).[185, 186] För PsA patienter med samtidig måttlig till svår plackpsoriasis rekommenderas den högre doseringen som används vid plackpsoriasis, vilket innebär 80 mg varannan vecka de första 7 doseringstillfällena, därefter månadsvis. Båda IL17A-hämmarna visar mycket god behandlingseffekt på psoriasis.[178, 182]

Bimekizumab (Bimzelx®) är en hämmare av IL17A och IL17F som är godkänd för behandling av PsA hos patienter som inte svarat på eller är intoleranta mot minst en annan DMARD. Två RCTs har visat god effekt på inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet. Bland bio-naiva PsA-patienter var ACR20/50 respons efter 16 veckor med bimekizumab 160 mg var 4:e vecka 65/44% jämfört med 24/10% med placebo.[187] Likartad effekt sågs i en jämförelsegrupp som behandlades med adalimumab. Bland patienter med tidigare TNF-hämmarbehandling var effekten lika god, ACR 20/50 respons var 67/43% med bimekizumab jämfört med 16/6,6% med placebo.[188] En poolad analys av studierna visar också att bimekizumab är signifikant effektivare än placebo när det gäller att åstadkomma utläkning av daktylitter och kliniska entesiter.[187] Man visade en tendens till sjukdomsmodifierande effekt av bimekizumab mätt med röntgen bland TNF-hämmar-naiva patienter som hade förhöjt CRP (≥ 6) eller röntgenförändringar vid baseline men majoriteten av studiepersonerna, oavsett behandling, uppvisade ingen röntgenprogress under studien.[187] Preparatet har mycket god effekt på hudpsoriasis. Det finns hittills inga publikationer som har studerat om behandling med metotrexat i tillägg till bimekizumab är av betydelse för effekt eller säkerhet.

Det saknas head-to-head studier som jämför effekten av olika IL17-hämmare mot varandra vid PsA, men i metaanalyser framstår behandlingseffekten av secukinumab och ixekizumab som likartad.[189, 190]

IL12/23-hämmare

Ustekinumab (Stelara®), en monoklonal antikropp mot den gemensamma p40-subenheten i interleukin 12 och 23, har visat måttlig behandlingseffekt vid PsA i form av förbättrad inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet i två RCTs. En av studierna var begränsad till TNF-hämmar-naiva patienter, medan 58% hade tidigare erfarenhet av TNF-hämmare i den andra.[191, 192] För TNF-hämmar-naiva patienter var den kliniska effekten på sjukdomsaktiviteten av ustekinumab i de placebokontrollerade faserna av dessa studier över lag något mindre än den som noterats i studier av TNF-hämmare (ACR20/50=48/25% [medelvärde från de båda studierna] efter 24 veckor med normaldosen 45 mg var 12e vecka vs. ACR20/50=26/9% med placebo), men direkta jämförelser med TNF-hämmare saknas ännu. Numeriskt lägre behandlingsrespons sågs i gruppen med tidigare TNF-hämmar-erfarenhet, men 37% av dessa uppnådde likväl ACR20 förbättring efter 24 veckor vs. 15% med placebo. Likartad klinisk effekt sågs oavsett samtidig metotrexat-behandling eller ej. Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har påvisats bland TNF-hämmar-naiva patienter.[193] Den enda RCT som hittills använt entesiter som primärt utfall är en liten, ej blindad, randomiserad studie som inkluderade 47 PsA patienter med en eller flera smärtsamma enteser. Studien visade att ustekinumab signifikant reducerade antalet entesiter effektivare än TNF-hämmare.[194] Efter 24 veckor hade 74% vs 42% inga entesiter kvar. Det fanns dock ingen signifikant skillnad avseende artrit. För patienter som väger >100 kg rekommenderas den högre ustekinumab dosen 90 mg var 12e vecka. Ustekinumab visar en god behandlingseffekt på psoriasis.[3, 147, 191, 192]

IL23-hämmare

Guselkumab (Tremfya®), en human monoklonal antikropp som binder till p19-subenheten på interleukin 23, är godkänd för behandling av PsA ensamt eller i kombination med metotrexat för patienter som inte svarat på eller haft biverkningar av ett tidigare DMARD. Preparatet har visat förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet i tre RCTs.[195-197] I en studie var samtliga patienter bio- och JAK-hämmar-naiva, i en annan hade cirka 30% tidigare behandlats med TNF-hämmare och i en tredje studie hade samtliga tidigare behandlats med TNF-hämmare. I de två första studierna ingick tre olika behandlingsarmar; guselkumab 100 mg var 4:e vecka, guselkumab 100 mg var 8:e vecka och placebo, där de båda doseringarna bedömdes som likvärdiga avseende ACR respons. Hos de bio-naiva patienterna i båda studierna (n=334) uppnådde 57/31% ACR20/50 (medelvärde från de båda studierna) efter 24 veckor med guselkumab 100 mg var 8:e vecka jämfört med 29/12% (medelvärde från de båda studierna) i placebogruppen (n=333 totalt).[195, 196] Likartad ACR20 respons sågs oavsett samtidig metotrexat-behandling eller ej vid baslinjen.[195]. I studien med enbart patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare, sågs ACR20/50 respons på 44/20% jmf med placebo 20/5%.[197] Bland bio-naiva patienter var sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen efter 24 veckor signifikant bättre för de som behandlades med guselkumab 100 mg var 4:e vecka (p=0.011) och numeriskt bättre med guselkumab 100 mg var 8:e vecka jämfört med placebo (p=0.072).[196] Efter 1 respektive 2 år uppvisades dock ingen skillnad i röntgenprogress mellan de båda guselkumab-doserna.[198] Guselkumab har mycket god effekt på psoriasis.[3, 147, 195, 196]

Risankizumab (Skyrizi®), är en humaniserad monoklonal antikropp som binder selektivt till p19-subenheten på IL-23. Preparatet har studerats i 2 RCTs, där patienter erhöll 150 mg risankizumab eller placebo vid vecka 0, 4 och 16.[199, 200] Behandlingseffekten utvärderades vid vecka 24. Risankizumab visade förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet. Bland bio-naiva patienter uppnåddes ACR20/50 respons av 57/33% med risankizumab vs. 35/11% med placebo (medelvärden från båda studierna för ACR20; ACR50 rapporteras enbart i ena studien för denna patientgrupp). I den ena studien

undersöktes även patienter som haft otillräckligt effekt av eller intolerans mot ≤ 2 biologiska behandlingar (dock ej IL17-, IL23- eller IL12/23-hämmare).[200] I denna grupp uppnåddes ACR20 respons av 46% vs. 15% med placebo. Högre ACR20 respons uppnåddes för patienter behandlade med risankizumab vs. placebo, oavsett om samtidig csDMARD behandling (50% vs. 34 %) eller ej (53% vs. 16%).[200] Bland bio-naiva patienter var andelen som var helt utan radiografisk progress efter 24 veckor signifikant större i risankizumab gruppen jämfört med placebo, men numeriskt var skillnaderna små (92% vs. 88%) och mätt som kontinuerligt utfallsmått sågs ingen säker skillnad avseende radiografisk progress.[199] Risankizumab visade mycket god behandlingseffekt på psoriasis i båda studierna.[3, 147, 199, 200]

Det saknas head-to-head studier som jämför effekten av olika IL23-hämmare mot varandra vid PsA, men i en metaanalys framstår klinisk behandlingseffekt av guselkumab och risankizumab som likartad.[190]

T-cellsmodulering

Abatacept (Orencia®) ensamt eller i kombination med metotrexat är indicerad för behandling av patienter med aktiv PsA som tidigare svarat otillräckligt på DMARD, inkluderande metotrexat, och som ej är i behov av utvidgad systemisk hudbehandling. Indikationen baseras på två RCTs, en fas II studie med intravenös och en fas III studie med subkutan behandling, som visat måttlig effekt avseende förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet.[201-203] I fas II studien, efter 24 veckor, uppnådde 48% ACR20 respons i abataceptgruppen vs. 19% i placebogruppen. 56% av TNF-hämmare-naiva vs. 31% av tidigare TNF-hämmare behandlade patienter (ca 30%) uppnådde ACR20 respons med abatacept. I fas III studien var effekten av abatacept bland TNF-hämmare-naiva patienter något mindre än den som noterats i studier av TNF-hämmare (ACR20/50=44/25% efter 24 veckor vs. ACR20/50=22/15% med placebo), men direkta jämförelser mot TNF-hämmare saknas ännu. Numeriskt lägre behandlingsrespons sågs i gruppen med tidigare TNF-hämmare-erfarenhet (ACR20/50=36/16% vs. ACR20/50=22/11% med placebo). I en blandad population, där 40% var bio-naiva och resterande hade TNF-hämmare-erfarenhet, var andelen patienter som var helt utan radiografisk progress efter 24 veckor signifikant större i abataceptgruppen än i placebogruppen (43% vs. 33%).[202] Inga signifikanta behandlingseffekter vad gäller psoriasis sågs i studierna, även om det förelåg en större numerisk förbättring med abatacept behandling än med placebo.

Byte av verkningsmekanism för b/tsDMARDs vid behandlingssvikt

Randomiserade studier som stödjer byte av verkningsmekanism vid behandlingssvikt saknas. I internationella riktlinjer rekommenderas byte av verkningsmekanism antingen vid primär svikt på en första TNF-hämmare eller efter upprepad behandlingssvikt på en typ av behandling. Vid en indirekt jämförelse av randomiserade studier på patienter som sviktat på minst en biologisk behandling uppnåddes ACR50 respons av 30%/15% med tofacitinib/placebo, 32%/5% med upadacitinib/placebo, 27%/7% med sekukinumab/placebo, 35%/5% med ixekizumab/placebo och 43%/7% med bimekizumab/placebo under de placebokontrollerade faserna, medan motsvarande studier på TNF-hämmare saknas. Observationsstudier stödjer dock att byte till en andra TNF-hämmare kan fungera lika bra som byte till annan verkningsmekanism,[204-207] även om det också finns sådana som talar däremot.[208] Begränsat observationellt stöd finns också för att det kan fungera att byta från en första IL17A-hämmare till en andra.[209]

Vid upprepad behandlingssvikt inom en preparatgrupp rekommenderar vi byte av verkningsmekanism.

bdMARDS och tsDMARDS som har studerats vid PsA, utan eller med ringa effekt

Studier som beskriver detta finns i [Appendix, Text 2](#)

Instrument för bedömning och utvärdering av sjukdomsaktivitet och funktion

Nedan angivna instrument utgör stöd för klinikern vid beslut om behandling. En sammanvägning av samtliga faktorer som påverkar sjukdomens svårighetsgrad bör göras och nivån av sjukdomsaktivitet definieras i slutändan av behandlande reumatolog.

Axial sjukdom

Vid PsA med axiellt engagemang görs utvärdering på samma sätt som vid axSpA (se avsnitt ovan under axSpA).

Perifer ledsjukdom

Utvärdering vid perifer ledsjukdom vid PsA bör omfatta följande dimensioner:

- Läkarens globala sjukdomsskattning
- Antal svullna leder av 66
- Antal ömma leder av 68
- SR/CRP
- Patientens globala sjukdomsskattning (VAS)
- Patientens smärtskattning (VAS)
- HAQ
- DAPSA ([Tabell 7](#)) eller DAS28
- Daktyliter, antal
- Entesiter, antal enligt Leeds Enthesitis Index (LEI), se nedan

66/68-ledsbedömningen omfattar förutom det gängse 28-ledsindex även DIP-leder, tårnas MTP- och IP-leder, sternoklavikular-, akromioklavikular- och käkleder, höfter (bara ömma leder), fot- och mellanfotsleder.

Ett stort antal kompositmått för sjukdomsaktivitet vid PsA har föreslagits. DAS28 har använts och används fortfarande i klinisk praxis som sjukdomsaktivitetsmått vid PsA. En nackdel med DAS28 är dock att vissa leder såsom fotleder och DIP leder, som relativt ofta är engagerade vid PsA, inte ingår i DAS28. Disease Activity index for Psoriatic Arthritis score (DAPSA) är ett kompositmått som är validerat och enkelt att räkna ut och tar hänsyn till 66/68-ledsindex, CRP samt patientens värdering av sjukdomsaktivitet och smärta senaste veckan ([Tabell 7](#)).

DAPSA score <4 motsvarar remission, 4,1-14 låg, 14,1-27,9 måttlig och ≥ 28 hög sjukdomsaktivitet.[210] En studie visade att DAPSA fångade förändringar väl och hade utmärkt association med både röntgenförändringar och funktion,[211] och en svensk studie visade att DAPSA >14 tidigt predicerade TNF-hämmarbehandling senare under sjukdomsförloppet.[212] Trots att DAPSA inte tar hänsyn till flera manifestationer av sjukdomsaktivitet vid PsA (hud/naglar, entesiter, daktyliter, livskvalitet och funktion) anses dessa fångas till betydande del i patientens globala skattning av övergripande sjukdomsaktivitet och smärta. DAPSA bedöms som ett bättre kompositmått för att värdera sjukdomsaktivitet vid PsA än DAS28.

Olika utvärderingsinstrument för entesit finns beskrivna och ett instrument som ofta används vid PsA är LEI.[213] LEI har fått ökad användning i klinisk vardag då det går snabbt att utföra. Vid LEI bedöms palpationsömheter på 6 lokaler (laterala humerusepikondylen, mediala femurepikondylen och akillessenefästet – samtliga bilateralt). Kliniskt är det mycket svårt att skilja entesit från den palpationsömheter som föreligger hos individer med kronisk generaliserad smärta. Ultraljud kan vara till nytta för att skilja andra sjukdomsprocesser (artrit, bursit, tenovaginit) från entesit eller helt fria från misstanke om inflammatorisk process i det ömma området. Det finns en överenskommen definition för ultraljudsverifierad entesit,[214, 215] Studier som utvärderar kliniska implikationer av denna definition pågår.

Responsmått/Remission

Låg DAPSA respons definieras som $\geq 50\%$ förbättring av DAPSA score, måttlig respons som $\geq 75\%$ och betydande respons som $\geq 85\%$ förbättring. Brytpunkterna har tagits fram för att motsvara ACR20/50/70 respons.[210] DAPSA score < 4 motsvarar remission.

Ett annat allt mer använt mått som utvärderar sjukdomsaktivitet och respons är Minimal Disease Activity (MDA) (Tabell 8).[216] I MDA ingår flera domäner av sjukdomen inklusive patientrapporterade mått och måttet har validerats i flera studier.[141, 217] MDA uppnås om patienten uppfyller minst 5/7 kriterier och Very Low Disease Activity (VLDA) uppnås då 7/7 kriterier uppfylls.[218]

Hudengagemang

För bedömning av svårighetsgraden av plackpsoriasis (lindrig, medelsvår och svår) och för uppföljning av behandlingseffekten används olika bedömningsinstrument såsom Body Surface Area (BSA) och Psoriasis Area and Severity Index (PASI). BSA anger hur många procent av huden som är täckt med psoriasis (patientens handflata med fingrar motsvarar drygt 1%).[219] PASI baseras på en bedömning av lesionernas utbredning och svårighetsgrad (skala 0–72).[220] PASI 50, 75 och 90 används för att beskriva procentuell förbättring av psoriasis efter insatt behandling. Med dessa instrument definieras svår psoriasis som BSA > 10 och som PASI > 10 .

Treat-to-target

Värdet av en målstyrd behandlingsstrategi (treat-to-target) med täta kontrollbesök vid PsA, lik den som rekommenderas vid RA, diskuteras flitigt, men det vetenskapliga underlaget för detta är ännu begränsat och konsensus kring vilket mål som ska uppnås saknas. I en icke-blindad studie som jämförde en treat-to-target-strategi mot standardomhändertagande över ett år sågs signifikant bättre behandlingssvar i treat-to-target-armen (ACR20/50=62/51% i treat-to-target gruppen vs. 44/25% med standardomhändertagande efter 48 veckor).[141] Andelen patienter vars terapi under studietiden trappades upp till biologisk behandling var i treat-to-target gruppen 39% vs. 7% i gruppen med standardomhändertagande. Allvarliga biverkningar var mer än dubbelt så vanliga i treat-to-target gruppen. Någon säker skillnad avseende sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen påvisades inte, men förekomst av röntgenförändringar var låg och studietiden kort. Fem år efter studiens avslutande fanns inte längre någon skillnad mellan grupperna avseende vare sig sjukdomsaktivitet eller andelen patienter med biologisk behandling (drygt 50% i båda grupperna).[221]

Behandlingslängd/Dosreduktion bDMARDs

Det finns endast ett fåtal RCTs som studerat utfallet av att dosreducera eller sätta ut bDMARD hos patienter med PsA som uppnått ett varaktigt behandlingsmål.

Avseende TNF-hämmare finns tre RCTs på blandade artritpopulationer (Studie I-III; varav PsA n=64/26/41) som, bland patienter med stabil remission eller låg sjukdomsaktivitet (under minst 6 [I och III] respektive 12 månader [II]) jämfört fortsatt normaldosering mot en stegvis förlängning av doseringsintervallet (I: från motsvarande 100% till 66% till 50% till 0% av normaldos var 3e månad vid fortsatt låg sjukdomsaktivitet, och med möjlighet att dosöka igen vid sjukdomsskov; II: förlängning av doseringsintervallet med 25% var 4e månad för subkutana preparat, eller med 2 veckor efter varje infliximab infusion, och med möjlighet att dosöka igen vid sjukdomsskov; III: dubblering av etanercept-intervallet). I Studie I hade dosen efter 1 år i genomsnitt halverats bland PsA patienterna i dosreduktionsgruppen (36% hade helt avslutat behandlingen), utan skillnader i andelen med fortsatt låg sjukdomsaktivitet (71% mot 73% i normaldoseringsgruppen), i frekvensen av sjukdomsskov eller avseende radiografisk sjukdomsprogress.[102] I Studie II hade en dryg tredjedel av PsA patienterna i dosreduktionsgruppen kunnat minska dosen med mer än 50% efter 18 månader, utan några kvarstående skillnader i sjukdomsaktivitet.[103] Sjukdomsskov var dock klart vanligare i dosreduktionsgruppen i denna studie. I Studie III kvarstod 57% av PsA patienterna i dosreduktionsgruppen i MDA efter 6 månader, att jämföra med 70% av de som fortsatt med normaldosering.[104]

Vidare har ett mindre antal observationsstudier också försökt belysa denna fråga, men de slutsatser som kan dras av dessa begränsas av varierande definitioner för såväl den sjukdomsaktivitetsnivå vid vilken dosreduktion/utsättning gjorts som av hur sjukdomsåterfall definierats. Visst stöd finns likväl även här för att dosreduktion, och i utvalda fall utsättning, av TNF-hämmare, kan fungera hos PsA patienter som uppnått ett varaktigt behandlingsmål (låg sjukdomsaktivitet eller remission), med bibehållande av behandlingsmålet hos en andel av patienterna (60-89% i dosreduktionsstudier; 27-55% i utsättningsstudier) över 1-2,5 års uppföljning.[107, 222-225] Utsättning av all DMARD behandling var däremot förenat med hög återfallsrisk (77% återfall efter 2,5 mån) i en liten observationsstudie.[226] Lägre sjukdomsaktivitet vid dosförändringen förefaller associerat med minskad risk för uppblossande sjukdom.[222, 224]

Utsättning av ixekizumab har studerats hos patienter med PsA som uppnått MDA i minst 3 månader efter 36-64 månaders behandling (n=158).[227] Denna patientgrupp randomiserades till fortsatt ixekizumab upp till vecka 104 eller till placebo. Sjukdomsåterfall (förlust av MDA) uppträdde signifikant tidigare i placebogruppen (median 22 veckor), och 38% i den fortsatta behandlingsgruppen vs. 85% i placebogruppen fick återfall.

Hos patienter med PsA som uppnått varaktig (minst 6 månader) och låg sjukdomsaktivitet föreslås utifrån detta i första hand att dosreducering av bDMARD (snarare än utsättning) görs för att bibehålla behandlingsmålet.

PERIFER SPA

Perifer SpA (pSpA) används för att beskriva gruppen av patienter med kännetecknen för SpA, vars symptom och undersökningsfynd återfinns helt eller övervägande perifert till skillnad från axiellt. ASAS publicerade klassifikationskriterier för pSpA 2011, vilka kan tillämpas på patienter med artrit, entesit eller daktylit.[228] Förutom att ha minst ett av dessa symptom omfattar kriterierna två olika scenarier med olika SpA-kännetecknen, [Figur 2](#). [228, 229]. I en studie av 4185 SpA patienter fann man att andelen med enbart pSpA (som ej var PsA) utgjorde 16,8%.[230]

Ett par RCTs har utförts för att studera effekten av TNF-hämmare vid pSpA utifrån ovanstående klassifikationskriterier. I en studie undersöktes effekten av adalimumab hos patienter med pSpA (dock ej psoriasis eller PsA). Patienter med aktiv sjukdom och med otillräcklig effekt eller biverkningar av COX-hämmare randomiserades till adalimumab (n=84) eller placebo (n=81).[231] Totalt var 61% av patienterna HLA-B27 positiva, 15 % hade haft irit, 8% hade infektionsrelaterat reaktivt insjuknande, och 5% hade IBD. Primärt utfall var andelen patienter med 40% förbättring av sjukdomsaktivitet enligt Peripheral SpA Response Criteria (PSPARC40 [231]) vid vecka 12. Signifikant fler adalimumab-behandlade uppnådde PSPARC40 respons jämfört med placebo (39 vs. 20%).

Inducering av klinisk remission med golimumab hos patienter med mycket tidig, aktiv pSpA (symptom <12 veckor) utvärderades i en annan studie.[232] Patienterna randomiserades till golimumab (n=40) eller placebo (n=20). Totalt var 55% av patienterna HLA-B27 positiva, 2% hade tidigare irit, 13% hade infektionsrelaterat reaktivt insjuknande, 2% hade IBD och 42% hade psoriasis. Primärt utfall var andelen patienter med klinisk remission vid vecka 24, definierat som frånvaro av artrit, entesit och daktylit. Signifikant högre andel uppnådde klinisk remission med golimumab jämfört med placebo (75 vs. 20%). Andelen patienter som uppnådde PSPARC40% respons var också signifikant högre i golimumab gruppen jämfört med placebo (50 vs. 15%).

Bedömning och utvärdering avseende sjukdomsaktivitet kan göras, för perifer sjukdom och för axiella komponenter av sjukdomen, som vid PsA respektive axSpA (se ovan).

Sammanfattningsvis finns det inget formellt stöd för att använda csDMARD eller tsDMARD vid pSpA enligt ASAS definition (förutom vid PsA). Det finns å andra sidan visst stöd från ett par RCTs enligt ovan som visar en god effekt av TNF-hämmare. Inget av preparaten har dock godkänd indikation för behandling av pSpA, medan flera har indikation för associerade sjukdomar, såsom psoriasis och IBD, och från studier av axSpA och psoriasisartrit finns stöd för effekt på specifika muskuloskeletal sjukdomsmanifestationer (var god se avsnittet om särskilda manifestationer vid SpA nedan).

SÄRSKILDA MANIFESTATIONER VID SPA

Psoriasis

Vid närvaro av måttlig till svår psoriasis vid PsA (PASI \geq 3 eller psoriasis lokaliserad till ansikte, genitalia, hårbotten, naglar, händer och fötter med en uttalad negativ inverkan på patientens livskvalitet) bör effekten av preparaten på hudkomponenten också vägas in vid val av terapi.

Bland cs/tsDMARDs har metotrexat och ciklosporin A måttlig effekt och apremilast liten effekt.[110] Leflunomid har liten och sulfasalazin ingen säker effekt på psoriasis.[4, 142, 148] Effekten av tofacitinib och upadacitinib på psoriasis bland bDMARD-naiva patienter är jämförbar med adalimumab, men ingen av JAK-hämmarna är godkända för enbart psoriasis.[156, 158]

Bland bDMARDs har IL17- och IL23-hämmare mycket god effekt på psoriasis [178, 182, 187, 190, 195, 196, 199, 200] och är effektivare än TNF-hämmare som uppvisar god effekt.[4] Etanercept är mindre effektivt jämfört med andra TNF-hämmare.[147] Ustekinumab har god effekt, och abatacept mycket begränsad effekt på psoriasis.[3, 147]

Irit

Vid SpA är främre uveit (irit) den vanligaste formen av uveit. Studier ger stöd för att behandling med TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp har en bättre skyddande effekt mot irit vid AS, jämfört med etanercept och IL17A-hämmare.[233-237] Vid svårbehandlad eller frekvent recidiverande irit rekommenderas därför i första hand behandling med TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp om bDMARD terapi är motiverad.

Inflammatorisk tarmsjukdom

IL17A-hämmare och IL17-receptor hämmare har i fas 2 studier kopplats till ökad inflammatorisk aktivitet vid Crohns sjukdom och IL17-hämning rekommenderas därför inte vid inflammatorisk tarmsjukdom.[238, 239] Infliximab, adalimumab, upadacitinib och ustekinumab har indikationerna ulcerös colit och Crohns sjukdom, medan golimumab och tofacitinib har indikation ulcerös colit och risankizumab Crohns sjukdom. Vid signifikant IBD-problematik bör därför preparat med god effekt på denna sjukdom i första hand ges när bDMARD/tsDMARD terapi är motiverad. Bland csDMARD har sulfasalazin även indikation ulcerös colit och Crohns sjukdom.

Daktyliter

En studie har visat bättre effekt mot daktylit, vid PsA, av kortisoninjektion i flexorsensskidan, jämfört med 4 veckors behandling med ibuprofen.[127] Stöd för effekt av metotrexat mot daktylit kommer från SEAM-PsA-studien, där likartad effekt mot daktyliter sågs i metotrexat- vs. etanercept-armarna.[130, 132] I okontrollerade studier har också förbättring noterats under behandling med metotrexat respektive leflunomid [144, 240], medan två RCTs inte rapporterat effekt av sulfasalazin mot daktyliter.[129, 241]

En RCT har utvärderat effekten av golimumab i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat enbart, med daktyliter som primärt utfallsmått vid PsA.[242] I denna studie sågs både klinisk och objektiv (MRT) förbättring i båda grupperna, men signifikant bättre effekt sågs för flera utfall för kombinationsbehandling. Det finns även stöd från studier, vid PsA, som inte har daktylit som primärt utfall, för andra TNF-hämmare, IL17-hämmare, JAK-hämmare, ustekinumab, IL23-hämmare och apremilast.[153, 159, 178, 182, 196, 200, 243, 244] I en meta-analys som jämfört effekten mot daktyliter i RCTs av TNF-hämmare

(infliximab, adalimumab och golimumab) mot andra bDMARDs (ustekinumab, sekukinumab och ixekizumab tillsammans), fann man ingen skillnad.[245]

Sammantaget finns stöd för att behandling mot daktyliter kan innefatta kortisoninjektion i flexorsenskida, metotrexat, TNF-hämmare och övriga, för PsA godkända, bDMARD och tsDMARD, med undantag för abatacept.

Entesiter

Bland csDMARDs finns starkast stöd för effekt mot entesiter för metotrexat, där man i SEAM-PsA-studien av PsA fann en likvärdig reduktion av entesiter i gruppen som behandlades med metotrexat som hos de som fick etanercept.[132] Behandlingseffekt mot entesiter har även utvärderat med helkropp MRT i ESTHER studien (tidig axSpA), där en tydlig reduktion av entesiter sågs bland de som fick etanercept, medan ingen effekt sågs för sulfasalazin.[58] En mindre RCT har inte heller visat effekt av sulfasalazin mot entesiter.[129]

Det finns stöd för behandlingseffekt i form av minskat antal entesiter (enligt klinisk bedömning), vid samtidig perifer artritsjukdom vid PsA, från RCTs för TNF-hämmare, IL17-hämmare, JAK-hämmare, ustekinumab, IL23-hämmare och apremilast.[156, 159, 178, 182, 196, 200, 244, 246] Entesit som primärt utfall har endast studerats i en liten RCT där man fann att ustekinumab var något effektivare än TNF-hämmare.[194] I en meta-analys som jämfört effekten mot entesiter i RCTs av TNF-hämmare (infliximab, adalimumab och golimumab) mot andra bDMARDs (ustekinumab, sekukinumab och ixekizumab tillsammans), fann man ingen skillnad.[245] I en post hoc analys av en head-to-head studie mellan ixekizumab och adalimumab sågs också en likvärdig förbättring av entesiter i båda behandlingsgrupperna.

Förekomst av entesit bör vägas in i den totala bedömningen av sjukdomsaktivitet vid start och utvärdering av DMARD. Hos patient med säkerställd SpA är SRFs hållning att otvetydig entesit (diagnosticerad med till exempel bilddiagnostik eller tydlig klinisk svullnad och värmeökning) i sig kan utgöra behandlingsindikation för DMARD. Baserat på ovanstående finns visst stöd för att metotrexat kan provas innan TNF-hämmare eller andra b/tsDMARDs vid entesiter.

SÄKERHETSASPEKTER

För kontraindikationer, varningar och försiktighet, se FASS. Var god se även SRFs riktlinjer och rekommendationer avseende säker läkemedelsbehandling, läkemedelsbehandling och kardiovaskulär risk samt läkemedelsbehandling i samband med graviditet och amning. (<https://riktlinjer.svenskreumatologi.se/>).

RCTs designade för att utvärdera behandlingseffekt vid reumatisk sjukdom, samt meta-analyser av sådana, visar i allmänhet inga större risker för allvarliga biverkningar jmf med placebo. Dock är dessa studier inte i första hand designade för att studera säkerhetsaspekter, speciellt inte över ett längre tidsperspektiv. Nedan följer en genomgång, följt av rekommendationer, för tillstånd av särskilt kliniskt intresse.

Infektioner

I en stor RCT, CIRT-studien på patienter med kardiovaskulär sjukdom (n=4786), sågs en något ökad risk för mildare infektioner hos de som behandlades med metotrexat jmf med placebo, men ingen skillnad för måttliga och allvarliga infektioner.[247] Större studier specifikt på axSpA och PsA populationer saknas.

Incidensen för allvarliga infektionsepisoder hos patienter med PsA som behandlas med TNF-hämmare har rapporterats kring 2,2 och 2,7 per 100 personår,[248, 249] vilket är något lägre än vad som visats för RA (incidens 4,2 per 100 personår).[248]

I en head-to head studie av adalimumab vs. sekukinumab vid PsA, rapporterades liknande frekvenser av infektioner och allvarliga infektioner, men numeriskt fler fall av candida i sekukinumab gruppen.[180] I motsvarande studie för adalimumab vs. ixekizumab, rapporterades numeriskt något fler allvarliga infektioner för adalimumab än för ixekizumab (8 jmf 4) och fler fall av candida med ixekizumab (7 jmf 2).[184] Det saknas direkta jämförelser mellan IL17-hämmare vid PsA men vid indirekt jämförelse och extrapolerat från direkta jämförelser i studier på psoriasis kan bimekizumab medföra ytterligare högre risk för mukokutana svampinfektioner än andra IL17-hämmare.[250, 251]

Två större observationsstudier har visat att behandling med ustekinumab är kopplat till en lägre risk för allvarliga (sjukhusvårdade) infektioner hos patienter med PsA eller psoriasis, jämfört med behandling med TNF-hämmare.[249, 252] I en av dessa studier jämfördes även TNF-hämmare direkt med IL17A-hämmare och ingen skillnad sågs avseende risk för allvarliga infektioner.[249] I den andra studien sågs även högre risk för allvarliga infektioner av apremilast, sekukinumab och ixekizumab jmf med ustekinumab.[252] En nordisk studie har också beskrivit likartad risk för allvarliga infektioner vid behandling med adalimumab och sekukinumab.[253]

I randomiserade indikationsstudier har numeriskt liknande antal allvarliga infektioner rapporterats vid behandling med tofacitinib och upadacitinib (i rekommenderad dos) jmf med adalimumab.[156, 158, 254] I en randomiserad säkerhetsstudie på RA rapporterades dock en dosberoende riskökning för allvarliga infektioner för tofacitinib jämfört med TNF-hämmare och en ökad risk för herpes zoster.[255] Observationsstudier har också pekat på en högre risk för herpes zoster vid behandling med JAK-hämmare jmf med andra b/tsDMARDs vid RA,[256] vilket också stöds av en meta-analys på psoriasis och psoriasisartrit.[257]

För salazopyrin, leflunimid, abatacept och IL-23-hämmare, saknas jämförande studier avseende risk för infektioner vid axSpA och PsA.

Metotrexat ökar alltså sannolikt inte påtagligt risken för allvarliga infektioner på gruppnivå. För de patienter med PsA som bedöms ha en ökad risk för infektioner kan ustekinumab vara förknippat med lägre risk för allvarliga infektioner, jämfört med TNF-hämmare, IL17-

hämmare och apremilast. För TNF-hämmare, IL17-hämmare och JAK-hämmare saknas entydigt stöd för att endera är säkrare med hänsyn till allvarliga infektioner (vid FASS-dos), men IL17-hämmare kan ge ökad risk för mukokutana candidainfektioner och JAK-hämmare kan vara kopplade till en ökad risk för allvarliga infektioner och herpes zoster.

Multipel skleros (MS)

Metotrexat har undersökts som behandling mot MS i flera studier, men i en Cochrane analys identifierades bara en studie med tillräcklig kvalitet för att inkluderas. I denna sågs en icke-signifikant trend till bättre utfall för metotrexat.[258] Sulfasalazin studerades i en fas III studie på MS och påvisade ingen effekt.[259] Leflunomid metaboliseras snabbt till teriflunomid, vilket är godkänt som behandling mot MS.[260]

Behandling med TNF-hämmare vid axSpA och PsA har misstänkts vara kopplat till en ökad risk för MS, baserat på observationsstudier och fallrapporter.[261] Sambandet är dock inte helt klarlagt och kan vara svårt att skilja från ev. översjuklighet i MS hos patienter med autoimmun sjukdom (t.ex. PsA).[262] En tidig fas II studie av TNF-hämmaren lenercept vid MS visade dock en ökad frekvens av skov i den behandlade gruppen jämfört med placebo [263] och negativ effekt sågs även i en tidig fas I studie på infliximab vid MS.[264]

Två fas II studier av IL-12/23 hämmare vid MS (ustekinumab [265] och briakinumab [266]) påvisade inte någon kliniskt relevant gynnsam effekt (för briakinumab sågs något bättre utfall), men inte heller någon negativ effekt. En liten ”proof of concept” studie av sekukinumab vid MS visade en trend till bättre utfall för sekukinumab.[267] En fas II studie på abatacept vid MS påvisade inte någon effekt.[268]

För JAK-hämmare, apremilast och rena IL23-hämmare saknas tillräckligt med data.

Behandling med TNF-hämmare rekommenderas därför inte till patienter med samtidig MS. IL17A-hämmare, IL12/23-hämmare, metotrexat, salazopyrin, leflunomid och abatacept kan vara säkra, men ev. interaktioner och potentiellt förstärkt immunsuppression vid kombination med MS-läkemedel måste beaktas.

Malignitet

En större (8703 patienter, median uppföljningstid 5,6 år) observationsstudie baserad på svenska och danska register, har inte påvisat någon ökad risk för malignitet vid SpA behandlad med TNF-hämmare.[269]

JAK-hämmare

Kunskapsläget kring säkerhet vid behandling med JAK-hämmare är snabbt föränderligt och är generellt sett sämre jämfört med flertalet bDMARDs. Därför bör varje förskrivande läkare vara observant på ny information och rekommendationer från myndigheter.

En randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som behandlats med tofacitinib eller TNF-hämmare har visat att tofacitinib är förknippat med en högre risk för allvarlig kardiovaskulär sjukdom, venös tromboembolism och malignitet.[270] Denna studie inkluderade enbart patienter ≥ 50 år och med minst en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom (rökning, hypertoni, HDL $< 1,03$, diabetes, tidigare kranskärslsjukdom eller ärftlighet för sådan vid yngre åldrar, extra-artikulär RA), och i en posthoc analys påvisades ingen riskökning bland de studiedeltagare som både var < 65 år och aldrig hade rökt.[271] En ökad risk för venös tromboembolism (i synnerhet lungemboli) vid behandling med JAK-hämmare har också rapporterats i observationsstudier.[272]

EMA har gjort bedömningen att dessa fynd har relevans för alla JAK-hämmare godkända för användning vid inflammatorisk sjukdom. Enligt EMA bör JAK-hämmare bara användas om

inget lämpligt behandlingsalternativ finns för patienter över 65 år, patienter med ökad risk för allvarlig hjärtkärlsjukdom, rökare (inkl. de som tidigare rökt under lång tid) och patienter med andra riskfaktorer för malignitet. EMA rekommenderar också att använda JAK-hämmare med försiktighet till patienter med andra riskfaktorer för venös tromboembolism, utöver de ovan angivna, och att reducera dosen för patienter med risk för venös tromboembolism, allvarlig hjärtkärlsjukdom och malignitet.[273]

Det är i nuläget inte säkerställt huruvida dessa risker kan extrapoleras till PsA och SpA, och ej heller om det är en effekt kopplat specifikt till tofacitinib eller till hela gruppen av JAK-hämmare. SRF rekommenderar att man beaktar ovanstående säkerhetsinformationen vid förskrivning av JAK-hämmare.

APPENDIX

Tabell 1-8

Tabell 1 [274]

Föreslagen nomenklatur för förkortningar av sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel

csDMARD - Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug(s)

tsDMARD - Targeted Synthetic DMARD

bDMARD - Biologic DMARD

Tabell 2

Modifierade New York-kriterier (1984) för ankyloserande spondylit (AS) [6]

1. Ländryggsvärk under minst tre månader som förbättras av rörelse men ej av vila
2. Begränsad rörlighet i ländryggen sagittalt (i sidled) och frontalt (framåt och bakåt)
3. Minskad bröstorgsexpansion (ålders- och könsjusterat)
4. Bilateral sakroiliit grad II-IV eller unilateral sakroiliit grad III eller IV

Fotnot: Definitiv AS föreligger vid kriterium 4 och minst en av punkt 1-3

Tabell 3

CASPAR klassifikationskriterier för psoriasisartrit (PsA) [113]

Inflammatorisk ledsjukdom (perifer -, axial - eller entesial sjukdomsbild) samt ≥ 3 poäng av följande;

- Vid undersökningstillfället pågående hudpsoriasis, anamnes på egen psoriasis eller familjeanamnes på psoriasis (2p)
- Vid undersökningstillfället typiska nagelförändringar inkl onykolys, pitting eller hyperkeratos (1p)
- Negativ test för Reumatoid Faktor (RF) med valfri metod dock ej latex (1p)
- Pågående daktylit, definierad som svullnad av en hel tå/finger eller anamnes på daktylit bedömd av reumatolog (1p)
- Radiografiska förändringar; juxtaartikulär bennybildning (ej osteofyter) på slätröntgen av händer och fötter (1p)

Tabell 4

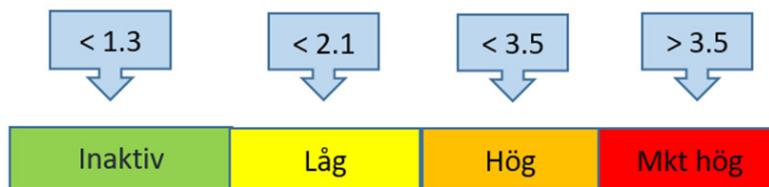
The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) är ett sammansatt index med följande variabler [95]:

- Ryggsmärta VAS (0 – 10 cm, BASDAI fråga nr 2),
- Morgonstelhet VAS (0 - 10 cm, BASDAI fråga nr 6),
- Patientens globala uppskattning av sjukdomsaktivitet VAS (0 – 10 cm),
- Patientens uppskattning av ledengagemang (0 – 10 cm, BASDAI fråga nr 3)
- CRP (mg/L).

ASDAS-formeln (baserat på CRP): $0.12 \times \text{ryggsmärta} + 0.06 \times \text{morgonstelhet} + 0.11 \times \text{patientens globala uppskattning av sjukdomsaktivitet} + 0.07 \times \text{perifera ledsvullnader/smärta} + 0.58 \times \ln(\text{CRP}+1)$.

ASDAS-formeln (baserat på SR): $0.08 \times \text{ryggsmärta} + 0.07 \times \text{morgonstelhet} + 0.11 \times \text{patientens globala uppskattning av sjukdomsaktivitet} + 0.09 \times \text{perifera ledsvullnader/smärta} + 0.29 \times \sqrt{\text{SR}}$

ASDAS Gränsvärden för sjukdomsaktivitet



Förbättring ≥ 1.1 = kliniskt signifikant

Förbättring ≥ 2.0 = betydande

Tabell 5 [275, 276]

ASAS 20 respons

Definieras som:

- $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhets förbättring i ≥ 3 av 4 domäner på en 10-gradig skala
- Ingen försämring på $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhet på en 10-gradig skala av den kvarstående domänen

Domäner:

- VAS ryggsmärta (senaste veckan)
- VAS PGA (patientens skattning av allmän hälsa, senaste veckan)
- BASFI
- Inflammation (medelvärdet av VAS-skolor BASDAI fråga 5 och 6)

ASAS 40 respons

Definieras som:

- $\geq 40\%$ och ≥ 2 enheters förbättring i ≥ 3 av 4 domäner på en 10-gradig skala
- Ingen försämring alls av den kvarstående domänen

Domäner:

- VAS ryggsmärta (senaste veckan)
- VAS PGA (patientens skattning av allmän hälsa, senaste veckan)
- BASFI
- Inflammation (medelvärdet av VAS-skolor BASDAI fråga 5 och 6)

ASAS partiell remission

Definieras som:

Absoluta värden ≤ 2 för 4/4 av ovanstående domäner på en 10-gradig skala .

Tabell 6

ACR respons: Ex 20 % [277]

En förbättring med $\geq 20\%$ i antalet ömma och i antalet svullna leder (obligat) samt $\geq 20\%$ förbättring i ≥ 3 av följande 5 parametrar:

- VAS smärta (senaste veckan)
- VAS PGA (patientens skattning av allmän hälsa, senaste veckan)
- VAS DGA (doktors skattning av sjukdomsaktivitet)
- HAQ (fysisk funktion, 0-3)
- SR eller CRP

Tabell 7

DAPSA score (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis) [210, 278]

Summan av:

- Antal ömma leder av 68
- Antal svullna leder av 66
- CRP (i mg/dl, OBS! Värdet justeras från mg/l genom att dividera med 10)
- Patientens skattning av allmän hälsa, senaste veckan, dvs ~VAS PGA i cm
- Patientens skattning av smärta i cm, senaste veckan, dvs ~VAS smärta i cm

DAPSA gränsvärden för sjukdomsaktivitet

< 4	Remission
4,1 - 14	Låg sjukdomsaktivitet
14,1 - 27,9	Måttlig sjukdomsaktivitet
> 28	Hög sjukdomsaktivitet

DAPSA respons = förbättring av DAPSA score i %

≥ 50 %	Låg respons
≥ 75 %	Måttlig respons
≥ 85 %	Betydande respons

Tabell 8 [216, 218]

Minimal Disease Activity (MDA) kriterier

- Antal ömma leder (av 68) ≤ 1
- Antal svullna leder (av 66) ≤ 1
- PASI (0-72) ≤ 1 eller BSA (0-100%) ≤ 3 %
- Patientens skattning av smärta med VAS ≤ 15 mm
- Patientens skattning av globala sjukdomsaktiviteten med VAS ≤ 20 mm
- HAQ (Health Assessment Questionnaire 0-3) $\leq 0,5$
- Antal ömma entesitlokaler ≤ 1

MDA uppnås om patienten uppfyller minst 5/7 kriterier

Very Low Disease Activity (VLDA) uppnås då 7/7

Figur 1-2

Figur 1

ASAS kriterier för axial spondylartrit (axSpA) [7]

Hos patient med > 3 månaders anamnes på inflammatorisk ryggsmärta som debuterat före 45 års ålder:



SpA tecken

- Inflammatorisk ryggsmärta
- artrit
- entesit (häl)
- Uveit
- Familieförekomst av SpA
- daktylit
- psoriasis
- Crohns/kolit
- Bra respons på NSAID
- HLA-B27
- förhöjd CRP

* aktiva inflammatoriska lesioner talande för sacroiliit, eller röntgenologiskt sakroiliit enligt de modifierade New York kriterierna

*) Med sakroiliit avses i ASAS kriterierna antingen radiografisk sakroiliit enligt mNY kriterierna eller med MRI påvisade signifikanta ödem vid sakroiliakalederna d.v.s. minst 2 separata ödem i samma bildsnitt eller en storlek på ödemet som sträcker sig över minst 2 bildsnitt. Ödemet skall vara lokaliserat subkondralt eller periartikulärt.

Figur 2

ASAS kriterier för perifer SpA [228]



Text 1-2

Text 1

bDMARDS och tsDMARDS som har studerats vid AS, utan eller med ringa effekt

Effekten av IL-1-blockad med **anakinra** har studerats i ett par små okontrollerade studier vid AS. Den första studien från 2004 indikerade positiv effekt efter 12 veckors behandling (n=9) [279] medan endast en mindre andel uppvisade effekt i den andra studien efter 24 veckors behandling (n=20) [280].

B-cells-hämning med **rituximab** studerades i en 24 veckors okontrollerad prövning av 10 TNF-hämmar-naiva patienter och 10 patienter med otillräcklig effekt av TNF-hämmare. ASAS20 respons uppnåddes hos 50% av TNF-hämmar-naiva patienter och av 30% av de med otillräcklig effekt av TNF-hämmare [281]. Inga kontrollerade prövningar har utförts med rituximab.

Effekten av **abatacept**, som hämmar T-cells aktivering, studerades i en liten okontrollerad 24 veckors studie. ASAS20 respons uppnåddes av 27% av 15 TNF-hämmar-naiva patienter och av 22% av 15 patienter med otillräcklig effekt av tidigare TNF-hämmare [282].

Effekten av **apremilast**, fosfodiesteras 4-hämmare, studerades i en RCT, fas II, med 38 patienter med aktiv AS. 35% av patienterna i apremilastgruppen uppnådde ASAS20 respons jämfört med 16% i placebogruppern (p=0.25) [283]. 490 patienter med aktiv AS ingick i en RCT, fas III, med apremilast. Det noterades inga signifikanta skillnader i ASAS20 respons, vilket var det primära utfallsmåttet, mellan aktiv behandling och placebo. Sekundära utfallsmått visade inte heller någon signifikant skillnad mellan grupperna.[284]

IL-6 hämning med **tocilizumab** studerades i en RCT med 102 patienter med aktiv AS. Efter 12 veckors behandling uppnådde 37% ASAS20-respons i tocilizumab-armen och 28% i placebo-armen (p=0.3) varvid studien lades ned [285]. IL-6hämning med **sarilumab** har också studerats i en RCT bestående av 301 patienter med aktiv AS. Efter 12 veckors behandling noterades ingen skillnad i ASAS20 respons mellan placebo och sarilumab i olika doser [286]. Resultaten ger således inget stöd för IL-6 hämning vid AS.

Effekten av **ustekinumab**, som hämmar IL-12 och IL-23, på 20 patienter med aktiv AS studerades i en öppen okontrollerad studie. Efter 24 veckor uppnåddes ASAS20 respons av 75% [287]. En artikel som beskriver tre RCT av ustekinumab vid axial SpA finns publicerad. I den första delstudien ingick endast patienter med AS. Inga primära eller betydelsefulla sekundära utfall uppnåddes i delstudien efter 24 veckors behandling varvid samtliga delstudier avslutades i förtid [288].

Effekten av **risankizumab**, som hämmar IL-23, studerades nyligen i en RCT, fas II, på 159 bio-naiva patienter med AS. Efter 12 veckors behandling uppnåddes ingen signifikant skillnad i det primära utfallsmåttet, ASAS40, mellan placebo och olika doser av risankizumab.[289]

Text 2

bDMARDS och tsDMARDs som har studerats vid PsA, utan eller med ringa effekt

IL-1-blockad med **anakinra** studerades i en mindre 24 veckors okontrollerad studie vid PsA (n=20). Behandlingen avslutades tidigt hos 65% av patienterna på grund av ineffektivitet, 30% av patienter uppfyllde kontinuerligt PsARC (Psoriasis Arthritis Response Criteria) fram till vecka 24.[290]

B-cells-hämning med **rituximab** har studerats i ett par små, okontrollerade studier av PsA patienter som visat måttlig effekt på artrit bland framför allt TNF-hämmar-naiva patienter, men däremot liten eller ingen effekt på hudpsoriasis.[291, 292] I en öppen studie (n=20) uppnådde 30% av PsA patienter både ACR20 och PASI50 respons.[293]

Effekten av IL-6 hämning med **tocilizumab** har endast studerats i fallrapporter av PsA-patienter som har haft otillräcklig effekt av csDMARD och TNF-hämmarbehandling. En fallrapport antydde positiv effekt av tocilizumab på artriter,[294] medan en annan inte rapporterade någon förbättring av artrit eller psoriasis trots 6 månaders behandling.[295]

REFERENSER

- 1 Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2022.
- 2 Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1599-613.
- 3 Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-12.
- 4 Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:465-79.
- 5 Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:5-32.
- 6 van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- 7 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
- 8 Boel A, Molto A, van der Heijde D, et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1545-9.
- 9 Bakland G, Alsing R, Singh K, et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:448-53.
- 10 Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1299-306.
- 11 Lindström U, Bremander A, Bergman S, et al. Patients with axial SPA have similar prevalence compared to AS, but worse perceived health. Results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:(Suppl3):667.
- 12 Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
- 13 Maksymowych WP, Lambert RG, Baraliakos X, et al. Data-driven definitions for active and structural MRI lesions in the sacroiliac joint in spondyloarthritis and their predictive utility. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:4778-89.
- 14 Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958-63.
- 15 Poddubnyy D, Diekhoff T, Baraliakos X, et al. Diagnostic evaluation of the sacroiliac joints for axial spondyloarthritis: should MRI replace radiography? *Ann Rheum Dis* 2022;81:1486-90.
- 16 Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
- 17 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.

- 18 van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:518-23.
- 19 Deminger A, Klingberg E, Geijer M, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:162.
- 20 Machado P, Landewe R, Braun J, et al. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1758-64.
- 21 Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:525-33.
- 22 Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8.
- 23 Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1823-8.
- 24 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.
- 25 Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
- 26 Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
- 27 Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438-43.
- 28 Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
- 29 Kroon F, Landewe R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-9.
- 30 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1616-22.
- 31 Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-7.
- 32 Sieper J, Rudwaleit M, Lenaerts J, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatology (Oxford)* 2016.
- 33 Kristensen LE, Jakobsen AK, Askling J, et al. Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1137-49.
- 34 Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243-6.
- 35 Mishra D, Dhir V, Naidu G, et al. Efficacy of a step-down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double-blind randomized controlled trial (COBRA-AS Study). *Rheumatology (Oxford)* 2020.

- 36 Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. The Cochrane database of systematic reviews 2014:CD004800.
- 37 van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-91.
- 38 Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, et al. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:308-14.
- 39 Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. The Cochrane database of systematic reviews 2013:CD004524.
- 40 van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:2108-17.
- 41 van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-7.
- 42 Ostergaard M, Wu J, Fallon L, et al. Tofacitinib Reduces Spinal Inflammation in Vertebral Bodies and Posterolateral Elements in Ankylosing Spondylitis: Results from a Phase 2 Trial. *Rheumatol Ther* 2023;10:1001-20.
- 43 van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1515-23.
- 44 Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:369-79.
- 45 Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1004-13.
- 46 Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
- 47 van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
- 48 van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
- 49 Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
- 50 Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
- 51 McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1-158, iii-iv.
- 52 Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
- 53 Dougados M, Wood E, Combe B, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:481.

- 54 Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702-12.
- 55 Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:946-54.
- 56 Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091-102.
- 57 Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:CD005468.
- 58 Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590-6.
- 59 Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1543-51.
- 60 Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:970-8.
- 61 Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, et al. The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2141-50.
- 62 Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, et al. Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *J Rheumatol* 2015;42:2339-46.
- 63 George MD, Baker JF, Ogdie A. Comparative persistence on methotrexate and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2019.
- 64 Nissen M, Delcoigne B, Di Giuseppe D, et al. The impact of a csDMARD in combination with a TNF inhibitor on drug retention and clinical remission in axial spondylarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022.
- 65 Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002-8.
- 66 Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Effect of Comedication With Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Retention of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Spondyloarthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & rheumatology* 2016;68:2671-9.
- 67 van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.
- 68 van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.
- 69 van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R127.
- 70 Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.

- 71 Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2017.
- 72 Maas F, Arends S, Brouwer E, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1011-9.
- 73 Sari I, Lee S, Tomlinson G, et al. Factors Predictive of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019.
- 74 van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:699-705.
- 75 Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, et al. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:733-49.
- 76 Park JW, Kim MJ, Lee JS, et al. Impact of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Versus Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Treatment on Radiographic Progression in Early Ankylosing Spondylitis: Its Relationship to Inflammation Control During Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:82-90.
- 77 Torgutalp M, Rios Rodriguez V, Dilbaryan A, et al. Treatment with tumour necrosis factor inhibitors is associated with a time-shifted retardation of radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1252-9.
- 78 Boers N, Michielsens CAJ, van der Heijde D, et al. The effect of tumour necrosis factor inhibitors on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1907-22.
- 79 Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:1216-23.
- 80 Braun J, Landewe R, Hermann KG, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646-52.
- 81 Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007;56:4005-14.
- 82 Dougados M, Maksymowych WP, Landewe RBM, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARK trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:221-7.
- 83 Braun J, Haibel H, de Hooge M, et al. Spinal radiographic progression over 2 years in ankylosing spondylitis patients treated with secukinumab: a historical cohort comparison. *Arthritis Res Ther* 2019;21:142.
- 84 Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:110-20.
- 85 Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:599-611.
- 86 Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:53-64.

- 87 van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2023;82:515-26.
- 88 Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
- 89 Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571-92.
- 90 Dougados M, Wei JC, Landewe R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis* 2020;79:176-85.
- 91 Min HK, Kim HR, Lee SH, et al. Retention rate and effectiveness of secukinumab vs TNF inhibitor in ankylosing spondylitis patients with prior TNF inhibitor exposure. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:5743-52.
- 92 Min HK, Kim HR, Lee SH, et al. Clinical Efficacy of Alternative TNF Inhibitor and Secukinumab Between Primary Non-Responder and Secondary Non-Responder of Prior TNF Inhibitor in Ankylosing Spondylitis. *Mod Rheumatol* 2022.
- 93 Grintborg B, Lindstrom U, Giuseppe DD, et al. One-Year Treatment Outcomes of Secukinumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: Results From Five Nordic Biologic Registries Including More Than 10,000 Treatment Courses. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74:748-58.
- 94 Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1203-9.
- 95 Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
- 96 Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
- 97 Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6-16.
- 98 Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis* 2015;74:830-5.
- 99 Molto A, Lopez-Medina C, Van den Bosch FE, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1436-44.
- 100 Landewe R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2018;392:134-44.
- 101 Landewe RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* 2020;79:920-8.
- 102 Michielsens CA, den Broeder N, van den Hoogen FH, et al. Treat-to-target dose reduction and withdrawal strategy of TNF inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a randomised controlled non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1392-9.
- 103 Uhrenholt L, Christensen R, Dreyer L, et al. Disease activity-guided tapering of biologics in patients with inflammatory arthritis: a pragmatic, randomized, open-label, equivalence trial. *Scand J Rheumatol* 2023;52:481-92.

- 104 Ruwaard J, MJ LA, Kneepkens EL, et al. Interval prolongation of etanercept in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2023;52:129-36.
- 105 Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1188-94.
- 106 Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics : targets & therapy* 2013;7:1-6.
- 107 Damiani A, Bartoli F, Pacini G, et al. Persistence of remission after lengthening of golimumab in inflammatory joint diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2023;41:1088-95.
- 108 Landewe RB, Gensler LS, Poddubnyy D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis* 2021.
- 109 Landewe RBM, Poddubnyy D, Rahman P, et al. Recapture and retreatment rates with ixekizumab after withdrawal of therapy in patients with axial spondyloarthritis: results at week 104 from a randomised placebo-controlled withdrawal study. *Ann Rheum Dis* 2023;82:212-6.
- 110 Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:2095-6.
- 111 Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:251-65 e19.
- 112 Exarchou S, Wallman JK, Di Giuseppe D, et al. The National Prevalence of Clinically Diagnosed Psoriatic Arthritis in Sweden in 2017. *J Rheumatol* 2023;50:781-8.
- 113 Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
- 114 Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register-- 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:668-73.
- 115 Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:407-13.
- 116 Helliwell PS, Ruderman EM. Natural History, Prognosis, and Socioeconomic Aspects of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:581-91.
- 117 Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, et al. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2007;66:370-6.
- 118 Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.
- 119 Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R113.
- 120 Cresswell L, Chandran V, Farewell VT, et al. Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:305-8.
- 121 Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
- 122 Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year Followup: Substantial Radiographic Progression Mainly in Men with High Disease Activity and Development of Dactylitis. *J Rheumatol* 2015;42:2110-7.

- 123 El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, et al. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol* 2015;34:307-13.
- 124 Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1045-50.
- 125 Kavanaugh A, Coates LC, van der Windt DA, et al. GRAPPA Treatment Recommendations: Updates and Methods. *J Rheumatol Suppl* 2020;96:41-5.
- 126 Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510.
- 127 Girolimetto N, Macchioni P, Citriniti G, et al. Effectiveness of steroid injection for hand psoriatic dactylitis: results from a multicentre prospective observational study. *Clin Rheumatol* 2020;39:3383-92.
- 128 Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
- 129 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;39:2013-20.
- 130 Ye W, Coates LC. Should Methotrexate Have Any Place in the Treatment of Psoriatic Arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:325-39.
- 131 Baranauskaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:541-8.
- 132 Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112-24.
- 133 van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2019;78:610-6.
- 134 Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-81.
- 135 Lacaille D, Stein HB, Raboud J, et al. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol* 2000;27:1922-7.
- 136 Scarpa R, Peluso R, Attenuo M, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008;27:823-6.
- 137 Appani SK, Devarasetti PK, Irlapati RVP, et al. Methotrexate achieves major cDAPSA response, and improvement in dactylitis and functional status in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:869-73.
- 138 Grubisic F. Is methotrexate effective and safe in patients with psoriatic arthritis? A Cochrane Review summary with commentary. *Int J Rheum Dis* 2021;24:132-4.
- 139 Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671-6.
- 140 Lindstrom U, di Giuseppe D, Exarchou S, et al. Methotrexate treatment in early psoriatic arthritis in comparison to rheumatoid arthritis: an observational nationwide study. *RMD Open* 2023;9.
- 141 Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:2489-98.

- 142 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;50:1939-50.
- 143 Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855-9.
- 144 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;65:464-70.
- 145 Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, et al. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-93.
- 146 Soriano A, Pipitone N, Salvarani C. Cyclosporine in psoriatic arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S101-3.
- 147 Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venerologi. SSDV:s behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis (2022-05-25). 2022.
- 148 Mushtaq S, Sarkar R. Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad therapeutic potential. *Int J Womens Dermatol* 2020;6:191-8.
- 149 Mulder MLM, Vriezekolk JE, van Hal TW, et al. Comparing methotrexate monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in psoriatic arthritis (COMPLETE-PsA): a double-blind, placebo-controlled, randomised, trial. *Lancet Rheumatol* 2022;4:e252-61.
- 150 Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859-64.
- 151 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;73:1020-6.
- 152 Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol* 2016;43:1724-34.
- 153 Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1065-73.
- 154 Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018.
- 155 Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis* 2018;77:690-8.
- 156 Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.
- 157 Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525-36.
- 158 McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2021;384:1227-39.
- 159 Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2021;80:312-20.
- 160 Nash P, Richette P, Gossec L, et al. Upadacitinib as monotherapy and in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:3257-68.

- 161 Glintborg B, Gudbjornsson B, Krogh NS, et al. Impact of different infliximab dose regimens on treatment response and drug survival in 462 patients with psoriatic arthritis: results from the nationwide registries DANBIO and ICEBIO. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2100-9.
- 162 Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
- 163 Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.
- 164 Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
- 165 Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
- 166 Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48-55.
- 167 Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, et al. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008;35:883-90.
- 168 Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int* 2014;34:1345-60.
- 169 van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum* 2007;56:2698-707.
- 170 Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2504-17.
- 171 van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* 2014;73:233-7.
- 172 Behrens F, Canete JD, Olivieri I, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:915-26.
- 173 Lindstrom U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1410-8.
- 174 Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, et al. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008;67:364-9.
- 175 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;73:132-7.
- 176 Thomas ML, Shaddick G, Charlton R, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitor Monotherapy Versus Combination Therapy for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Combined Analysis of European Biologics Databases. *J Rheumatol* 2020.
- 177 Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Tumour necrosis factor alpha blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1007-11.

- 178 Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
- 179 McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137-46.
- 180 McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395:1496-505.
- 181 Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:582-90.
- 182 Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79-87.
- 183 Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2317-27.
- 184 Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2019.
- 185 Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naive patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD open* 2017;3:e000567.
- 186 Nash P, Behrens F, Orbai AM, et al. Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD open* 2018;4:e000692.
- 187 McInnes IB, Asahina A, Coates LC, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet* 2023;401:25-37.
- 188 Merola JF, Landewe R, McInnes IB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-alpha inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet* 2023;401:38-48.
- 189 McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, et al. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. *RMD Open* 2022;8.
- 190 Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, et al. Comparative Effectiveness of Guselkumab in Psoriatic Arthritis: Updates to a Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2022.
- 191 McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780-9.
- 192 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, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.

- 193 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-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1000-6.
- 194 Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:632-7.
- 195 Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1115-25.
- 196 Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1126-36.
- 197 Coates LC, Gossec L, Theander E, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis* 2022;81:359-69.
- 198 McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:604-16.
- 199 Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:225-31.
- 200 Ostor A, Van den Bosch F, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:351-8.
- 201 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;63:939-48.
- 202 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;76:1550-8.
- 203 Strand V, Alemao E, Lehman T, et al. Improved patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis treated with abatacept: results from a phase 3 trial. *Arthritis Res Ther* 2018;20:269.
- 204 Smolen JS, Siebert S, Korotaeva TV, et al. Effectiveness of IL-12/23 inhibition (ustekinumab) versus tumour necrosis factor inhibition in psoriatic arthritis: observational PsABio study results. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1419-28.
- 205 Zhang H, Wen J, Alexander GC, et al. Comparative effectiveness of biologics and targeted therapies for psoriatic arthritis. *RMD Open* 2021;7.
- 206 Lindstrom U, Glintborg B, Di Giuseppe D, et al. Comparison of treatment retention and response to secukinumab versus tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:3635-45.
- 207 Glintborg B, Di Giuseppe D, Wallman JK, et al. Uptake and effectiveness of newer biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: results from five Nordic biologics registries. *Ann Rheum Dis* 2023;82:820-8.
- 208 Pina Vegas L, Hoisnard L, Bastard L, et al. Long-term persistence of second-line biologics in psoriatic arthritis patients with prior TNF inhibitor exposure: a nationwide cohort study from the French health insurance database (SNDS). *RMD Open* 2022;8.

- 209 Hansen RL, Jorgensen TS, Egeberg A, et al. Adherence to therapy of ixekizumab and secukinumab in psoriatic arthritis patients using first- or second-line IL-17A inhibitor treatment: A Danish population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2023.
- 210 Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016;75:811-8.
- 211 Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis* 2017;76:418-21.
- 212 Lindqvist U, Wernroth ML, Husmark T, et al. DAPSA, DAS28 and MDA predict long-term treatment regime in psoriatic arthritis. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2017.
- 213 Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:686-91.
- 214 Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:741-8.
- 215 Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1730-5.
- 216 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.
- 217 Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:965-9.
- 218 Coates LC, Helliwell PS. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *J Rheumatol* 2016;43:371-5.
- 219 Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
- 220 Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
- 221 Coates LC, Mahmood F, Freeston J, et al. Long-term follow-up of patients in the Tight Control of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:807-10.
- 222 Fong W, Holroyd C, Davidson B, et al. The effectiveness of a real life dose reduction strategy for tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1837-42.
- 223 Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: a long-term follow-up study. *Biologics : targets & therapy* 2012;6:201-6.
- 224 Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD open* 2017;3:e000395.
- 225 Harrold LR, Stolshek BS, Rebello S, et al. Rebound in Measures of Disease Activity and Symptoms in Corrona Registry Patients with Psoriatic Arthritis Who Discontinue Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy after Achieving Low Disease Activity. *J Rheumatol* 2018;45:78-82.
- 226 Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis* 2015;74:655-60.
- 227 Coates LC, Pillai SG, Tahir H, et al. Withdrawing Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieved Minimal Disease Activity: Results From a Randomized, Double-Blind Withdrawal Study. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1663-72.

- 228 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
- 229 Gladman DD. Editorial: What is peripheral spondyloarthritis? *Arthritis & rheumatology* 2015;67:865-8.
- 230 Ziade N, Rassi J, Elzorkany B, et al. What is peripheral spondyloarthritis? Identifying proportion, phenotype and burden in post hoc analysis of the ASAS-PerSpA study. *Semin Arthritis Rheum* 2022;55:152012.
- 231 Mease P, Sieper J, Van den Bosch F, et al. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:914-23.
- 232 Carron P, Varkas G, Cypers H, et al. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPA study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1389-95.
- 233 Lie E, Lindstrom U, Zverkova-Sandstrom T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1515-21.
- 234 van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab - The GO-EASY Study. *J Rheumatol* 2018.
- 235 Kim MJ, Lee EE, Lee EY, et al. Preventive effect of tumor necrosis factor inhibitors versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs on uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2018;37:2763-70.
- 236 van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW. *RMD Open* 2020;6.
- 237 Lindstrom U, Bengtsson K, Olofsson T, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis* 2021;80:1445-52.
- 238 Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693-700.
- 239 Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1599-607.
- 240 Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol* 2016;43:356-61.
- 241 Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
- 242 Vieira-Sousa E, Alves P, Rodrigues AM, et al. GO-DACT: a phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of GOLimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:490-8.
- 243 Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, et al. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2295-300.
- 244 Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatology and therapy* 2018;5:567-82.
- 245 Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2020;47:59-65.
- 246 Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290-4.

- 247 Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;172:369-80.
- 248 Christensen IE, Lillegraven S, Mielnik P, et al. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors: data from register linkage of the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2021.
- 249 Li X, Andersen KM, Chang HY, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:285-91.
- 250 Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:142-52.
- 251 Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol* 2017;77:855-62.
- 252 Jin Y, Lee H, Lee MP, et al. Risk of Hospitalized Serious Infection After Initiating Ustekinumab or Other Biologics for Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021.
- 253 Glintborg B, Di Giuseppe D, Wallman JK, et al. Is the risk of infection higher during treatment with secukinumab than with TNF-inhibitors? An observational study from the Nordic countries. *Rheumatology (Oxford)* 2022.
- 254 Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:457-68.
- 255 Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1491-503.
- 256 Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1843-7.
- 257 Chiu HY, Hung YT, Huang SW, et al. Comparative risk of herpes zoster in patients with psoriatic disease on systemic treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;13:20406223221091188.
- 258 Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003208.
- 259 Noseworthy JH, O'Brien P, Erickson BJ, et al. The Mayo Clinic-Canadian Cooperative trial of sulfasalazine in active multiple sclerosis. *Neurology* 1998;51:1342-52.
- 260 O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.
- 261 Kopp TI, Delcoigne B, Arkema EV, et al. Risk of neuroinflammatory events in arthritis patients treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors: a collaborative population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis* 2020;79:566-72.
- 262 Kunchok A, Aksamit AJ, Jr., Davis JM, 3rd, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol* 2020;77:937-46.
- 263 TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1999;53:457-65.
- 264 van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996;47:1531-4.
- 265 Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008;7:796-804.

- 266 Vollmer TL, Wynn DR, Alam MS, et al. A phase 2, 24-week, randomized, placebo-controlled, double-blind study examining the efficacy and safety of an anti-interleukin-12 and -23 monoclonal antibody in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:181-91.
- 267 Havrdova E, Belova A, Goloborodko A, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol* 2016;263:1287-95.
- 268 Khoury SJ, Rochon J, Ding L, et al. ACCLAIM: A randomized trial of abatacept (CTLA4-Ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:686-95.
- 269 Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:105-11.
- 270 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316-26.
- 271 Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis* 2023;82:901-10.
- 272 Molander V, Bower H, Frisell T, et al. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022.
- 273 Läkemedelsverket. Riskminskningsåtgärder för användning av JAK-hämmare för kroniska inflammatoriska sjukdomar. https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/ema-rekommenderar-riskminskningsatgarder-for-anvandning-av-jak-hammare-for-kroniska-inflammatoriska-sjukdomar?tm_campaign=lv_nyhetsbrev&utm_medium=email&utm_source=newsletter. 2022.
- 274 Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3-5.
- 275 Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1876-86.
- 276 Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1438-44.
- 277 American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement C. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum* 2007;57:193-202.
- 278 Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441-7.
- 279 Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1041-5.
- 280 Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:296-8.
- 281 Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1290-7.
- 282 Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1108-10.
- 283 Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1475-80.

- 284 Taylor PC, van der Heijde D, Landewe R, et al. A Phase III Randomized Study of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, for Active Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2021;48:1259-67.
- 285 Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:95-100.
- 286 Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis* 2015;74:1051-7.
- 287 Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014;73:817-23.
- 288 Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018.
- 289 Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1295-302.
- 290 Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, et al. An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). *Clin Rheumatol* 2010;29:1169-73.
- 291 Jimenez-Boj E, Stamm TA, Sadlonova M, et al. Rituximab in psoriatic arthritis: an exploratory evaluation. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1868-71.
- 292 Wendling D, Dougados M, Berenbaum F, et al. Rituximab treatment for spondyloarthritis. A nationwide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology. *J Rheumatol* 2012;39:2327-31.
- 293 Mease PJ. Is there a role for rituximab in the treatment of spondyloarthritis and psoriatic arthritis? *J Rheumatol* 2012;39:2235-7.
- 294 Hughes M, Chinoy H. Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1728-9.
- 295 Ogata A, Umegaki N, Katayama I, et al. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2012;79:85-7.