

# Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit och psoriasisartrit 2026

På uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening: Helena Forsblad d'Elia, Ulf Lindström, Christos Moulatzikos, Tor Olofsson, Agnes Szentpetery, Johan K Wallman, Sara Wedrén

|  |    |
|--|----|
| SAMMANFATTNING AV NYHETER FÖR 2026.....  | 2  |
| KLOKA KLINISKA VAL.....  | 3  |
| BAKGRUND OCH SYFTE.....  | 4  |
| BEHANDLINGSDIRIKTLINJER FÖR AXIAL SPONDYLARTRIT.....                             | 5  |
| BAKGRUNDSINFORMATION AXIAL SPONDYLARTRIT.....                                    | 7  |
| Icke biologiska läkemedel.....   | 8  |
| bDMARDs .....  | 9  |
| tsDMARDs.....  | 12 |
| Instrument för bedömning och utvärdering av sjukdomsaktivitet och funktion ..... | 13 |
| Responsmått/Remission .....  | 13 |
| Treat-to-target.....   | 14 |
| Behandlingslängd/Dosreduktion av bDMARDs.....                                    | 14 |
| BEHANDLINGSDIRIKTLINJER FÖR PSORIASISARTRIT.....                                 | 15 |
| BAKGRUNDSINFORMATION PSORIASISARTRIT.....  | 18 |
| Icke biologiska läkemedel.....   | 18 |
| bDMARDs .....  | 20 |
| tsDMARDs.....  | 24 |
| Instrument för bedömning och utvärdering av sjukdomsaktivitet och funktion ..... | 25 |
| Responsmått/Remission .....  | 26 |
| Treat-to-target.....   | 27 |
| Behandlingslängd/Dosreduktion bDMARDs.....                                       | 27 |
| PERIFER SPA.....   | 28 |
| SÄRSKILDA MANIFESTATIONER VID SPA .....  | 29 |
| Psoriasis.....   | 29 |
| Irit.....  | 29 |
| Inflammatorisk tarmsjukdom .....   | 29 |
| Daktyliter.....  | 29 |
| Entesiter.....   | 30 |
| SÄKERHETSASPEKTER.....   | 31 |
| APPENDIX .....   | 34 |
| Tabell 1-8 .....   | 34 |
| Figur 1-2.....   | 38 |
| Text 1-2 .....   | 39 |
| REFERENSER.....  | 41 |

## **SAMMANFATTNING AV NYHETER FÖR 2026**

Avseende axial spondylartrit (axSpA) är det enda större tillskottet i behandlingsriktlinjerna att vi avråder från dosökning av sekukinumab från 150 mg till 300 mg vid otillräcklig effekt. Bakgrunden till detta är en nyligen publicerad RCT som visat att sådan dosökning inte ger bättre effekt för patienter med ankyloserande spondylit, vilket står i kontrast med FASS texten. För icke-radiografisk axSpA har sådan dosökning inte heller tidigare rekommenderats.

I bakgrundsdokumentet lyfter vi också att nya klassifikationskriterier för axSpA med högre specificitet har presenterats, dock är dessa ännu inte publicerade.

Avseende psoriasisartrit (PsA) rekommenderas nu IL23-hämmare (guselkumab, risankizumab) respektive ustekinumab på samma nivå som en 2a TNF-hämmare, IL17-hämmare och JAK-hämmare, d.v.s. som alternativ vid behov av andra linjens b/tsDMARD (samt därefter) vid PsA.

Vid indirekta jämförelser av studieresultat har IL23-hämmare vid bio-naiv PsA en effekt på artrit som är ungefär i nivå med vad som ses för TNF-hämmare, även om head-to-head studier ännu saknas. En ny stor (n=1020) RCT har därtill påvisat en klar sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen för guselkumab i relation till placebo, på ett tydligare vis än vad som varit fallet i tidigare RCTs kring IL23-hämmare vid PsA. Detta, i kombination med en växande klinisk erfarenhet av preparatgruppen utan tydliga säkerhetssignaler, motiverar den förändrade rekommendationen.

För ustekinumab, där head-to-head studier också saknas, framstår effekten vid bio-naiv PsA visserligen som något mindre än för TNF-hämmare vid indirekt jämförelse, men en sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har påvisats. Ustekinumab förefaller därtill ha en lägre risk för allvarliga infektioner än exempelvis TNF-hämmare och det finns en mångårig klinisk erfarenhet utan oroande säkerhetssignaler, vilket också vägts in i beslutet kring dess förändrade rekommendation.

## **KLOKA KLINISKA VAL**

Riktlinjegruppen för axial spondylartrit och psoriasisartrit föreslår följande Kloka Kliniska Val:

1. Vid axial spondylartrit är det särskilt angeläget att så långt möjligt försäkra sig om att diagnosen är korrekt innan man inleder behandling med DMARD. Diagnosen skall basera sig på en sammanvägd bedömning av anamnes, kliniska fynd och undersökningsresultat. Enbart benmärgsödem på MR har låg specificitet för axial spondylartrit.
2. Vid både axial spondylartrit och psoriasisartrit bör man överväga att omvärdera diagnosen vid uteblivet behandlingssvar.
3. För en långsiktigt hållbar läkemedelsanvändning, bör vi i första hand förskriva läkemedel som omfattas av läkemedelsförmånen. I nuläget är sekukinumab den enda IL17-hämmaren som ingår i läkemedelsförmånen vid axial spondylartrit. Vid psoriasisartrit ingår IL17-hämmare, IL23-hämmare, JAK-hämmare och IL12/23-hämmare bara i läkemedelsförmånen om TNF-hämmare haft otillräcklig effekt eller inte är lämpliga.
4. Vid behandling med sekukinumab vid axial spondylartrit bör man överväga att avstå från följande åtgärder, då de ej tycks bidra till bättre effekt:
  - Att vid icke-radiografisk axial spondylartrit ge initial laddningsdos (en dos per vecka under fem veckor)
  - Att öka dosen från 150 mg till 300 mg var 4:e vecka vid otillräcklig effekt

## **BAKGRUND OCH SYFTE**

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 för behandlande läkare och 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 sjukhusledningar 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.

## BEHANDLINGSDIRIKTLINJER FÖR AXIAL SPONDYLARTRIT

Se även flödesschemat. En mer detaljerad genomgång av bakomliggande evidens inkl. referenser finns i [Bakgrundsinformation Axial spondylartrit](#) längre ner i dokumentet.

Vid behandling av axial spondylartrit (axSpA) är det angeläget att försäkra sig om att diagnosen är korrekt. Diagnosen baserar sig på en sammanvägd bedömning av anamnes, kliniska fynd och undersökningsresultat. Enbart benmärgsödem på MR har låg specificitet för axSpA. Vid uteblivet behandlings svar bör diagnosen omvärderas.

Diagnosen axSpA innefattar icke-radiografisk axSpA (nr-axSpA) och radiografisk axSpA (r-axSpA, även benämnt ankyloserande spondylit, AS).

Vid val av läkemedelsbehandling för 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. Inför beslut att justera anti-reumatisk terapi p.g.a. otillräcklig behandlingseffekt bör man alltid även överväga alternativa förklaringar, såsom icke-inflammatorisk värk, som ej skulle svara på sådan justering.

### COX-hämmare

Första linjens farmakologiska behandling av axSpA är COX-hämmare, vilket majoriteten av patienterna med axSpA har god effekt av. Behandling med COX-hämmare ges vid behov eller kontinuerligt utifrån symtombilden. Det är inte tillräckligt klarlagt om COX-hämmare har en bromsande effekt på radiografisk progress i kotpelaren eller ej. Samma försiktighet och kontraindikationer ska beaktas som vid behandling med COX-hämmare vid andra sjukdomstillstånd.

### Kortisoninjektioner

Det finns god klinisk erfarenhet av behandling med lokala kortisoninjektioner vid engagemang av perifera leder och vid sakroiliit. Vid axSpA kan därför lokala kortisoninjektioner provas.

### csDMARDs

Vid persisterande/recidiverande perifer artrit kan behandling med sulfasalazin övervägas. Effekten av sulfasalazin på axiala symptom är dock liten. Effekten av metotrexat eller leflunomid vid perifer ledsjukdom vid axSpA är inte adekvat studerad och effekt på axial sjukdom saknas.

### b/tsDMARDs

Vid otillräcklig effekt på axiala symptom av minst två COX-hämmare i sammanlagt tre månader eller biverkningar av COX-hämmare, bör bDMARD övervägas. Vid bristande effekt av salazopyrin på perifera artriter bör man också överväga bDMARD.

Beslutet om behandling baseras på klinisk diagnos och hög sjukdomsaktivitet enligt klinisk bedömning, vilken sammanväger förekomst och grad av inflammatoriska sjukdomsuttryck (muskuloskeletala och extramuskuloskeletala), med stöd av validerat sjukdomsaktivitetsmått (i första hand ASDAS-CRP  $\geq 2,1$ ). Faktorer som talar för god klinisk effekt vid behandling med bDMARD är lägre ålder, kortare sjukdomsduration, CRP-stegring, högre grad av inflammatoriska ödem i sakroiliakaleder eller kotpelare på MRT samt HLA-B27-positivitet.

### **Val av första b/tsDMARD**

Bland b/tsDMARDs rekommenderas TNF-hämmare som förstahandspreparat p.g.a. god dokumenterad effekt och lång klinisk erfarenhet. Effekten på axiala symtom bedöms likvärdig mellan de fem TNF-hämmarna, men golimumab och certolizumab ingår endast i läkemedelsförmånen när etanercept eller adalimumab inte är lämpliga.

Det är inte klarlagt om tidig behandling med TNF-hämmare förhindrar utveckling från nr-axSpA till AS, men observationsstudier talar för att behandling med TNF-hämmare kan bromsa utveckling av strukturella förändringar i sakroiliakalederna och kotpelaren.

### **Vid svikt på första b/tsDMARD**

Vid svikt på en första TNF-hämmare kan en annan TNF-hämmare, en IL17-hämmare eller en JAK-hämmare användas. Effekten av dessa tre preparatgrupper är likartad på axiala symtom bland bio-naiva patienter med axSpA, men otillräckligt jämförd bland bio-erfarna patienter. Vid upprepad behandlingssvikt på en preparattyp rekommenderar vi att byta till preparat med annan verkningsmekanism.

Hos patienter med **IBD** rekommenderas inte behandling med IL17-hämmare eller etanercept, och vid **iriter** rekommenderas i första hand TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp (d.v.s. ej etanercept).

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 är godkända för behandling av axSpA, men enbart sekukinumab ingår i läkemedelsförmånen. Radiografisk progress i kotpelaren har visats vara likvärdig vid behandling med TNF-hämmare och IL17A-hämmare. Vid otillräcklig effekt av 150mg sekukinumab ger dosökning till 300mg inte en bättre effekt.

JAK-hämmarna upadacitinib och tofacitinib är godkända för behandling av AS, och upadacitinib även för nr-axSpA. För säkerhetsaspekter med JAK-hämmarbehandling se [sidan 33](#) i huvuddokumentet.

### **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 13](#) 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.

## BAKGRUNDSINFORMATION 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 Assessments in 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] Nya klassifikationskriterier enligt ASAS och Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) med högre specificitet för axSpA har nyligen presenterats men är ännu ej publicerade.

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]

*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.*

För utredning av patienter på klinisk misstanke om axSpA rekommenderas i första hand MRT av sakroiliakalederna. Definition på signifikanta ödem i sakroiliakalederna beskrevs tidigare som förekomst av två eller flera separata ödem i samma bildsnitt eller ett ödem som sträckte sig över minst två bildsnitt, lokaliserat subkontralt eller periartikulärt och i hög grad tydande på axSpA.[12] Falskt positiv MRT enligt denna definition har dock påvisats hos 20-40% av friska eller vid ospecifika ryggproblem.[13] I en uppdatering av definitionen för positiv MRT poängterades det kliniska sammanhanget och förekomst av strukturella förändringar såsom erosioner som stöd för en positiv MRT.[14, 15] Ett standardiserat undersökningsprotokoll av sakroiliakaleder med MRT för diagnostisering av sakroiliit har tagits fram för att optimera undersökningen. Minst fyra sekvenser rekommenderas som innefattar inflammationskänsliga, fettkänsliga och erosionskänsliga sådana, för att optimalt visualisera aktiv inflammation, strukturella skador och gränssnittet mellan ben och brosk. Protokollet skall kunna tillämpas på alla MRT-apparater.[16] ASAS har även tagit fram rekommendationer för vilka kliniska uppgifter som bör finnas vid remittering för bilddiagnostik och vad radiologen bör rapportera i svaret.[17, 18] Området är under utveckling och uppdatering av definition för positiv MRT och klassifikationskriterier för axSpA har nyligen presenterats men är ännu ej publicerade.

Negativa prognostiska faktorer för progress av AS-relaterade radiografiska förändringar i kotpelaren, mätt med modifierade Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) [19] är bland annat manligt kön, sedan tidigare förekomst av radiografiska förändringar, rökning, förhöjd sjukdomsaktivitet, laboriemässig inflammatorisk aktivitet, inflammatoriska förändringar på MR av kotpelaren och övervikt.[20-23] De strukturella förändringarna i kotpelaren kan påverka ryggrörligheten och den fysiska funktionen, vilket även påverkar livskvaliteten.[24]

Flertalet studier rapporterar att 10-40% av patienter med nr-axSpA progredierar till r-axSpA under en period på 2-10 år.[25] I en nyligen publicerad 10-årsuppföljning av en kohort av patienter med axSpA (< 3 års duration) var progressionstakten låg; <10% progredierade från nr- till r-axSpA (mod NY kriterier). Om hänsyn togs till exponering för TNF-inhibitorer progredierade <5%.[26] Vid förekomst av signifikanta benmärgsödem på MRT,[26-28] HLA-B27 [26-28], förhöjd CRP eller ASDAS [26, 29] 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.[27].

## **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.[30, 31] 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,[32] medan en RCT av kontinuerlig celecoxib medicinering jämfört med medicinering vid behov talade för en sådan effekt.[33] I en posthoc-analys av celecoxibstudien sågs en mer påtaglig bromsande radiografisk effekt hos AS-patienter med förhöjd SR eller CRP,[34] vilket även en observationsstudie talat för.[35] En annan RCT som jämförde tillägg med kontinuerligt celecoxib till golimumab mot golimumab i monoterapi hos patienter med riskfaktorer för radiografisk progression fann ingen signifikant skillnad i syndesmofytutveckling över 2 år.[36] 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.[37, 38]

Få studier belyser säkerhet vid långtidsbehandling med COX-hämmare vid axSpA men det finns en stor klinisk erfarenhet.[30, 31, 39] 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 p.g.a. biverkningsriskerna, 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.[40]. 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.[41] Det saknas RCTs av peroral behandling med kortison under längre tid.

### **csDMARDs**

Vid axSpA där perifer artrit är den dominerande sjukdomsyttningen kan behandling med sulfasalazin övervägas. Den eventuella effekten av metotrexat eller leflunomid vid perifer ledsjukdom, vid axSpA, är inte adekvat studerad.

Randomiserade kontrollerade studier av AS har visat att sulfasalazin kan ha viss effekt på den perifera ledkomponenten, men ingen eller viss effekt på det axiala engagemanget.[2, 42-44] 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.[43, 45] Två mindre studier på leflunomid vid AS talar för att det saknar effekt på axial sjukdom, men en av dem antyder en effekt på perifer ledsjukdom.[46, 47]

### **bDMARDs**

#### ***TNF-hämmare***

Det finns fem godkända TNF-hämmare för behandling av axSpA – adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab och infliximab, varav infliximab endast har AS-indikation. Det finns inga RCTs som jämfört TNF-hämmare mot varandra vid axSpA. I en indirekt jämförelse mellan preparaten fann man dock ingen skillnad i effekt.[48] 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%).[49-54]

Vid nr-axSpA är behandling med TNF-hämmare indicerat vid säker diagnos, hög sjukdomsaktivitet, svikt på behandling med COX-hämmare och objektiva tecken på aktiv inflammation, antingen i form av förhöjt CRP eller signifikant inflammation på MRT.[53, 55-57] 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%. [53, 55-59]

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 och otillräcklig effekt bör därför dosen ökas till 5 mg/kg kroppsvikt, alternativt doseringsintervallen kortas, innan behandlingsförsöket avslutas. Vid behov av dosökning av infliximab talar observationsdata från IBD för en likvärdig effekt av höjd dos respektive tätat intervall.[60] Infliximab i subkutan form har numera också indikation vid axSpA, men ingen RCT med denna beredningsform har utförts vid axSpA.

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.[61, 62] 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 [63-67]. Denna association har dock inte påvisats i andra registerstudier, [68, 69] 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.[70-72] 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.[73-80] Numbers needed to treat (NNT) för att undvika en mätbar progress är generellt hög i dessa studier,[81] 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.[55-57, 82-84]

I en RCT bestående av totalt 859 bionäva patienter med aktiv r-axSpA jämfördes radiografisk progress efter 2 år mellan en adalimumab biosimilar och IL17-hämmaren sekukinumab. Den radiografiska progressen i kotpelaren var låg under uppföljningstiden och skiljde sig inte signifikant mellan grupperna.[85]

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.[26, 86]

### ***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.[87] De tre preparaten har dock visats reducera benmärgsödem vid MRT-undersökning.[88-91]

I en RCT jämfördes behandling med sekukinumab med en adalimumab biosimilar avseende radiografisk progress. Ingen signifikant skillnad sågs, var god se även ovan stycke.[85]

Sekukinumab har vid AS studerats i 2 indikationsgrundande RCTs, I och II, med sammantaget 590 patienter, varav 69% var TNF-hämmar-naiva.[92] 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 placebogruppen 28/11% efter 16 veckor. Effekten av sekukinumab i studie II studerades också uppdelat på TNF-hämmar-naiva och tidigare TNF-hämmar-behandlade 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-hämmar-behandlade patienter jämfört med placebo 24/0%.[93]

Vid nr-axSpA baseras indikationen för sekukinumab på en RCT med 555 patienter.[88] 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 placebogruppen. Vid 52 veckor var responsen 35% och 40% vs. 20% för placebo. Trots den höga behandlingseffekten i placebogruppen 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).

Sekukinumab 150 mg var 4:e vecka är rekommenderad dos vid axSpA, men för AS inbegriper indikationen även doseringen 300 mg var 4:e vecka som alternativ vid otillräckligt behandlingssvar. I en RCT med 322 patienter randomiserades patienter med AS som inte uppnått stabilt inaktiv sjukdom (ASDAS <1.3) efter 16 veckor på 150 mg var 4:e vecka till fortsatt samma dos eller upptrappning till 300 mg var 4:e vecka. Efter 52 veckor sågs ingen skillnad mellan armarna (150 vs. 300 mg) avseende inaktiv sjukdom (7% vs. 9%), ASAS40 (10% vs. 8%) eller ASAS20 (19% vs. 21%).[94]

Ixekizumabs godkännande för behandling av AS, baseras på 2 RCTs med drygt 300 patienter i respektive studie.[95] 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.[89] Med den godkända doseringen av ixekizumab uppnådde 48/25% ASAS20/40 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.[90] Med den godkända doseringen ixekizumab uppnådde 35% ASAS40 vid vecka 16, jmf med 19% för placebo, och vid 52 veckor sågs fortsatt ASAS40 respons hos 30% med ixekizumab jmf med 13% i placebogruppen.

Bimekizumab är godkänt för behandling av AS baserat på en RCT med 332 patienter.[91] Majoriteten (84%) var bio-naiva. Efter 16 veckor uppnåddes det primära utfallsmåttet ASAS20/40 hos 66/45% vs 43/22% i placebogruppen, 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 placebogruppen). 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.[91] 90% var bio-naiva. Det primära utfallsmåttet ASAS20/40 uppnåddes efter 16 veckors behandling hos 69/48% vs 38/21% i placebogruppen. Effekten hos de bio-erfarna i denna studie var god (ASAS40 60% vs 12% i placebogruppen) 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.

## 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. Upadacitinib har vid nr-axSpA visats minska benmärgsödem på MRT i kotpelare och sakroiliakaleder och tofacitinib har vid AS visats minska benmärgsödem på MRT i kotpelare jämfört med placebo.[96-99]

Upadacitinib är en hämmare av JAK1 eller JAK1/3 signalering och 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.[96] I den andra AS-studien inkluderades endast patienter som haft otillräcklig effekt eller biverkningar av behandling med  $\geq 1$  bDMARD.[100] 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.[99] 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 signalering 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.[101] 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%).

### ***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 flera 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.[102-106] 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-vardgivare/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 med CRP).

För värdering av patienternas hälsa finns ett validerat instrument, ASAS-hälsoindex (HI), som kan användas vid såväl axial som perifer SpA och är framtaget i samarbete med patienter.[107] ASAS-OMERACT anger ASAS-HI som ett core outcome.[108] Instrumentet är validerat i en svensk kontext och validitet och reliabilitet var god.[109]. Formulär för ASAS-HI finns på <https://www.asas-group.org/instruments/asas-health-index/>.

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 (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score) med CRP är det bäst validerade indexet för utvärdering av sjukdomsaktivitet och behandlingseffekt vid axSpA och rekommenderas av ASAS ([Tabell 4](#)).[110, 111] 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-skalar <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.[112] Det vetenskapliga underlaget för treat-to-target strategi är ännu mycket begränsat. I en 1-årig studie av 160 patienter jämfördes treat-to-target (uppföljning var 4:e vecka) hos patienter med axSpA och ASDAS  $\geq 2.1$  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-HI,[113] vilket uppnåddes av 47% i treat-to-target-gruppen jämfört med 34% i gruppen med standardbehandling, en skillnad som inte var statistiskt signifikant.[114] 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% jmf med 27% vid standardbehandling. Det primära utfallet uppnåddes således inte i studien och mer underlag avseende treat-to-target-strategi behövs, 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.[115-119]

I en studie randomiserades 313 patienter med tidig axSpA (AS och nr-axSpA) i stabil remission efter 48 veckor med certolizumab i ordinarie dos, till fortsatt normaldosering, halverad dos (200 mg var 4:e vecka) eller placebo. Efter ytterligare 48 veckor bibehöll 84%, 79%, respektive 20% låg sjukdomsaktivitet (ASDAS  $< 2.1$ ).[116]

I en annan RCT randomiserades 305 nr-axSpA patienter som uppnått inaktiv sjukdom efter 28 veckors behandling med adalimumab till fortsatt behandling respektive placebo. En signifikant lägre andel av de som fortsatte med TNF-hämmarbehandlingen utvecklade sjukdomsskov jämfört med de som övergick till placebo (47% vs. 70%).[115].

Ytterligare tre mindre RCTs jämförde fortsatt normaldosering mot en stegvis förlängning av doseringsintervallet för TNF-hämmare bland 58, 55 respektive 40 axSpA-patienter med stabil remission eller låg sjukdomsaktivitet (under minst 6 eller 12 månader).[117-119] Något förenklat kan man säga att dosreduktionsgrupperna halverade TNF-hämmardoserna utan skillnader i sjukdomsaktivitet jämfört med grupperna som fortsatte med normaldosering. Sjukdomsskov var dock något vanligare vid dosreduktion.

I observationsstudier av axSpA är dosreduktion eller ökat intervall av TNF-hämmare mest studerat hos patienter med AS och visar bibehållen remission/låg sjukdomsaktivitet hos 53-100% av patienterna efter en genomsnittlig uppföljningstid på ett år.[120-122]

Utsättning av ixekizumab vid remission av axSpA [123] studerades hos 155 patienter från de indikationsgrundande RCT:erna som uppnått ASDAS-remission. De randomiserades till fortsatt behandling eller placebo. Vid utvärdering efter 60 veckor var 76% i behandlingsgruppen fria från sjukdomsskov vs. 36% i placebogruppen.[124] Man såg ingen skillnad mellan r-axSpA och nr-axSpA i utfallet.[123] Prediktorer för sjukdomsskov var högre ASDAS-värden över tid, högt BMI och högt CRP vid randomiseringen.[123] Bland patienterna i placebogruppen som fick sjukdomsskov, uppnådde 96% åter låg sjukdomsaktivitet eller remission inom 16 veckor efter återstart av ixekizumab.[124]

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.

## BEHANDLINGSDIRIKTLINJER FÖR PSORIASISARTRIT

Se även flödesschemat och tabellen ”Evidensbaserad DMARD-behandling av olika manifestationer vid psoriasisartrit”. En mer detaljerad genomgång av bakomliggande evidens inkl. referenser finns i [Bakgrundsinformation Psoriasisartrit](#) längre ner i dokumentet.

Vid val av läkemedelsbehandling av 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. Inför beslut att justera anti-reumatisk terapi p.g.a. otillräcklig behandlingseffekt bör man alltid även överväga alternativa förklaringar, såsom samsjuklighet eller post-inflammatoriska leddskador, som ej skulle svara på sådan justering.

### COX-hämmare och kortison

Vid lågaktiv 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 dessutom 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 axialt 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).

### b/tsDMARDs

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

#### ***Vid perifer leddsjukdom***

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

##### *a) Terapisvikt på behandling med csDMARD*

Utebliven eller otillräcklig effekt efter  $\geq 3$  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, hög laboratoriemässig inflammation, samt hotande funktionsbortfall. Syftet med detta är att uppnå snabbare behandlingseffekt och minska risken för bestående ledsador och funktionsnedsättning.

### **Vid axial sjukdom**

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

### **Val av första b/tsDMARD**

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 TNF-hämmare. Hos patienter med svår psoriasis kan IL17-hämmare övervägas som första linjens b/tsDMARD istället för TNF-hämmare, men i nuläget ingår IL17-hämmare enbart i läkemedelsförmånen för patienter där TNF-hämmare gett otillräckligt effekt eller inte är lämpligt.

### **Vid svikt på b/tsDMARDs**

Som andra linjens b/tsDMARD (samt därefter) vid PsA rekommenderas TNF-hämmare, IL17-hämmare, JAK-hämmare, IL23-hämmare eller ustekinumab. (För säkerhetsaspekter med JAK-hämmarbehandling se [sidan 33](#) i huvuddokumentet.)

Bland bio-naiva PsA patienter har IL17-hämmare (sekukinumab, ixekizumab, bimekizumab), JAK-hämmare (tofacitinib, upadacitinib) och IL23-hämmare (guselkumab, risankizumab) en effekt på artrit som är ungefär i nivå med vad som ses för TNF-hämmare. För IL17-hämmare och JAK-hämmare har detta även belagts i head-to-head studier eller genom att adalimumab funnits med som aktiv referensterapi i indikationsgrundande prövningar, medan direkta jämförelser mot TNF-hämmare ännu saknas för IL23-hämmare. För ustekinumab, där head-to-head studier också saknas, är effekten bland bio-naiva något mindre än för TNF-hämmare vid en indirekt jämförelse av studieresultat. Ustekinumab förefaller dock ha en lägre risk för allvarliga infektioner än exempelvis TNF-hämmare. Effekt för IL17-hämmare, JAK-hämmare, IL23-hämmare och ustekinumab är vidare visat avseende 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. IL23-hämmare och ustekinumab har däremot ingen säkerställd effekt på axial sjukdom. IL17-hämmare och IL23-hämmare (båda mycket god effekt) samt ustekinumab (god effekt) är effektivare än TNF-hämmare och JAK-hämmare på psoriasis.

Abatacept och apremilast rekommenderas enbart som alternativa behandlingar för utvalda patienter. Vid indirekta jämförelser av studier på bio-naiva PsA patienter är effekten av dessa

preparat mindre än vad som setts för TNF-hämmare. Effekt på entesit och daktylit är visat för apremilast, men ej för abatacept, medan säkerställd effekt på axial sjukdom saknas för båda preparaten. Apremilast har liten och abatacept ingen säker effekt på psoriasis. 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. Att kombinera TNF-hämmare med metotrexat kan även ge en tilläggseffekt på psoriasis.

### **Behandlingsutvärdering**

Utvärdering av behandlingseffekt bör göras efter 3-6 månader med sikte på remission eller låg sjukdomsaktivitet. För rekommendation kring utvärderingsinstrument, se sidan [26](#) 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, inte minst i avsaknad av flera negativa prognostiska faktorer..

## **BAKGRUNDSINFORMATION PSORIASISARTRIT**

Psoriasis förekommer hos ca 3% av befolkningen och upp till 30% av patienter med psoriasis har någon form av muskuloskeletalt engagemang.[125] En metaanalys av 266 studier visade en prevalens av PsA på 22,7% hos europeiska patienter med psoriasis.[126] Enligt svenska diagnosregister har ca. 0,35 % av den vuxna befolkningen diagnostiserad PsA.[127] 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](#)).[128]

Den kliniska bilden varierar, men patienterna kan grovt indelas i mono-/oligoartikulär sjukdom (30-50%), symmetrisk polyartrit (30-50%) eller huvudsakligen axial sjukdom (5%).[129, 130] 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.[131] Faktorer som talar för dålig prognos vad gäller radiografisk progression är polyartrit, hög laboratoriemässig inflammatorisk aktivitet mätt med SR eller CRP, förekomst av leddskador kliniskt (deformitet, funktionsnedsättning, subluxation, ankylos) eller radiografiskt, daktylit och nagel engagemang.[132-139] Vad gäller vikten av tidig diagnos vid PsA, finns data som talar för att en diagnostisk försening med 6 månader bidrar till utveckling av erosioner i perifera leder och sämre långsiktig fysisk funktion,[140] medan man i en annan studie såg en minskad chans till remission vid en fördröjning av diagnosen med mer än 1 år.[141]

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.[142]

## **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.[143] Det finns ingen tydlig evidens för att rekommendera någon specifik COX-hämmare framför övriga. Samma försiktighet och kontraindikationer ska beaktas som vid behandling med COX-hämmare vid andra sjukdomstillstånd.

### ***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.[144] I väntan på effekt av DMARD-behandling eller vid sjukdomsskov kan perorala glukokortikoider ges i lägsta effektiva dos.[143]

### ***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. Vid sådan behandling av PsA med perifert ledengagemang rekommenderas metotrexat som förstahandsval, baserat på nedan beskrivna evidens samt god klinisk erfarenhet, medan leflunomid eller salazopyrin rekommenderas i andra hand.

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.[145] Ingen signifikant effekt observerades för PsARC (utfallsmått som definieras i referens [146]), 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.[147]

Indirekt 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.[148-150] 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,[151-155] medan registerstudier påvisat en liknande drug-survival för metotrexat vid PsA som vid RA.[156, 157] I en treat-to-target studie där behandlingen intensifierades månadsvis om minimal sjukdomsaktivitet (MDA; [Tabell 8](#)) ej uppnåts, stod 26% av patienterna kvar på den initiala metotrexat-behandlingen i monoterapi efter 1 år.[158]

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.[149]

Leflunomid har i några studier uppvisat en måttlig effekt på sjukdomsaktivitet vid PsA (modifierad ACR20 respons = 36% vs. 20% i placebo gruppen i en RCT).[159-161] 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 respons = 58% vs. 45% i placebo gruppen i en RCT),[146, 160] 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,[162, 163] men dess användning begränsas av biverkningsprofilen.

Metotrexat och ciklosporin A har måttlig,[163, 164] leflunomid liten,[159] och sulfasalazin ingen säker effekt på psoriasis.[165]

### ***Kombinationsbehandling med flera 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).[166] 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%), främst p.g.a.transaminasstegring eller gastrointestinala biverkningar. 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.[167]

## **bDMARDs**

### ***TNF-hämmare***

Det finns fem godkända TNF-hämmare för behandling av PsA – adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab och infliximab. 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.[168-172] Indirekta jämförelser mellan adalimumab, etanercept, golimumab och infliximab har visat likartad effekt av preparaten.[173, 174] Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har påvisats för samtliga fem TNF-hämmare i relation till placebo.[168, 170, 175-177] TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp visar alla god behandlingseffekt på psoriasis.[169-172] I relation till dessa ger etanercept långsammare insättande och mindre effekt på psoriasis, baserat på andelen patienter som uppnått PASI75 jämfört med placebo efter 10-16 veckors behandling.[168, 178]

Doseringar av adalimumab, certolizumab, 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).[179] 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. Vid behov av dosökning av infliximab talar observationsdata från IBD för en likvärdig effekt av höjd dos respektive tätat intervall.[60] Infliximab i subkutan form har numera också indikation vid PsA, men ingen RCT med denna beredningsform har utförts vid denna diagnos.

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).[180] En RCT har jämfört effekten av etanercept med och utan tillägg av metotrexat och såg ingen förbättrad effekt med kombinationsbehandling.[149] 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.[181] Flera studier inom PsA-fältet talar för att kombinationsbehandling kan öka chansen för att patienten står kvar längre på TNF-hämmare av monoklonal antikroppstyp,[66, 180, 182-185] men det finns även studier som talar däremot.[186] 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).[180, 185]

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.[148] Skillnaden i respons var 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.[149] 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 uppnåtts av 85/81% i kombinationsgruppen vs. 58/33% bland de med enbart metotrexat.[150] I en observationsstudie med genomsnittlig uppföljningstid på 3 år fann man vidare att bland TNF-hämmarbehandlade hade 61% progredierat radiografiskt vid en mätpunkt 2-4 år efter behandlingsstart medan motsvarande siffra hos metotrexat-behandlade var 88%.[187]

### **IL17-hämmare**

Tre IL17-hämmare har indikation för behandling av PsA – sekukinumab (Cosentyx®) och ixekizumab (Taltz®), som båda hämmar IL17A, samt bimekizumab (Bimzelx®) som hämmar IL17A och IL17F. Samtliga preparat har visat god effekt avseende förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet. Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har även påvisats för samtliga preparat i relation till placebo.[188-190] IL17-hämmare har mycket god behandlingseffekt på psoriasis.[188-190]

Sekukinumab vid PsA har studerats i fyra RCTs.[188, 191-193] 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 dosen 150 mg per månad; ACR20/50=58/39% med 300 mg per månad; ACR20/50=17/7% med placebo).[188, 191] 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.[192] 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).[188, 191] 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.

En RCT har utvärderat effekten av behandling med sekukinumab specifikt på axiala manifestationer av PsA.[193] Patienterna uppfyllde CASPAR-kriterierna och bedömdes ha aktiv inflammatorisk ryggsmärta med BASDAI  $\geq 4$  och VAS ryggsmärta  $\geq 40$ . 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. Det finns i dagsläget inga liknande studier vid axial PsA med andra preparat.

Ixekizumab vid PsA har studerats i tre RCTs.[189, 194, 195] 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.[189] Likvärdig behandlingseffekt som för adalimumab har påvisats avseende ledinflammation och funktion,[189, 195] medan ixekizumab i en head-to-head studie var signifikant bättre än adalimumab avseende klinisk entesit, hud- och nagelsoriasis.[195, 196] 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).[194] Likartad klinisk effekt har setts oavsett samtidig behandling med csDMARDs (inklusive MTX).[197, 198] 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.

Bimekizumab vid PsA har studerats i två RCTs.[190, 199] Bland bionativa patienter var ACR20/50 efter 16 veckor med bimekizumab 160 mg var 4:e vecka 65/44% jämfört med 24/10% med placebo.[190] Likartad effekt sågs i en jämförelsegrupp som behandlades med adalimumab. Bland patienter med tidigare TNF-hämmarbehandling var effekten lika god, ACR20/50 var 67/43% med bimekizumab jämfört med 16/6,6% med placebo.[199] Likartad klinisk effekt sågs oavsett samtidig metotrexat-behandling eller ej.[200] För PsA patienter med samtidig måttlig till svår plackpsoriasis rekommenderas samma dos som vid plackpsoriasis, dvs 320mg var 4:e vecka de första 5 doseringstillfällena och sedan var 8:e vecka.

Det saknas head-to-head studier som jämför effekten av olika IL17-hämmare mot varandra vid PsA.

### ***IL23-hämmare***

Två IL23-hämmare har indikation för behandling av PsA – guselkumab (Tremfya®) samt risankizumab (Skyrizi®), vilka båda binder till p19-subenheten på interleukin 23. Båda preparaten har visats ge förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet. Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen i relation till placebo har påvisats för guselkumab (avseende risankizumab, se mer information nedan).[201] IL23-hämmare har mycket god behandlingseffekt på psoriasis.[164, 202-205]

Guselkumab vid PsA har studerats i fyra RCTs.[201-203, 206] I två studier var samtliga patienter bio- och JAK-hämmar-naiva, i en tredje hade cirka 30% tidigare behandlats med TNF-hämmare och i en fjärde studie hade samtliga tidigare behandlats med TNF-hämmare. I de tre 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 guselkumab-doseringarna bedömdes som likvärdiga avseende ACR-respons. Av de bio-naiva patienterna i dessa tre studier uppnådde 61/35% ACR20/50 efter 24 veckor med guselkumab 100 mg var 8:e vecka jämfört med 35/15% i placebogrupperna (medelvärden från de tre studierna).[201-203] Effekten för guselkumab bland bio-naiva var således nästan i samma nivå som för TNF-hämmare vid en indirekt jämförelse av studieresultat, men head-to-head studier saknas ännu. Bland patienterna som tidigare behandlats med TNF-hämmare, sågs ACR20/50 hos 50/23% jmf med placebo 19/5% (medelvärden från de två studierna).[202, 206] Likartad ACR20-respons har setts oavsett samtidig metotrexat-behandling eller ej vid baslinjen.[202]

Risankizumab vid PsA har studerats i två RCTs, där patienter erhöll 150 mg risankizumab eller placebo vid vecka 0, 4 och 16.[204, 205] Behandlingseffekten utvärderades vid vecka 24. Bland bio-naiva patienter uppnåddes ACR20/50 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), vilket är nästan i samma nivå som för TNF-hämmare vid en indirekt jämförelse av studieresultat. Head-to-head studier mot TNF-hämmare saknas dock ännu. I den ena studien undersöktes även patienter som haft otillräcklig effekt av eller intolerans mot  $\leq 2$  biologiska behandlingar (dock ej IL17-, IL23- eller IL12/23-hämmare).[205] I denna grupp uppnåddes ACR20 av 46% vs. 15% med placebo. 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.[204] Högre ACR20-respons uppnåddes för patienter behandlade med risankizumab vs. placebo, oavsett samtidig csDMARD-behandling (50% vs. 34%) eller ej (53% vs. 16%).[205]

Det saknas head-to-head studier som jämför effekten av olika IL23-hämmare mot varandra vid PsA.

### ***IL12/23-hämmare***

Ustekinumab, 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.[207, 208] Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har även påvisats i relation till placebo,[209] och ustekinumab har god behandlingseffekt på psoriasis.[164, 207, 208]

Bland TNF-hämmar-naiva patienter var den kliniska effekten på sjukdomsaktiviteten av ustekinumab något mindre än den som noterats i studier av TNF-hämmare (ACR20/50=48/25% [medelvärde från de båda studierna] efter 24 veckor med 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. 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.[210] Efter 24 veckor hade 74% vs 42% inga entesiter kvar. Det fanns dock ingen signifikant skillnad avseende artriter. För patienter som väger >100 kg rekommenderas den högre ustekinumab dosen 90 mg var 12e vecka.

### ***T-cellsmodulering***

Abatacept (Orencia®) har indikation för behandling av PsA, då behov av utvidgad systemisk hudbehandling ej föreligger. Preparatet har studerats i 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.[211-213] Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen har även påvisats i relation till placebo.[212] Inga signifikanta behandlingseffekter vad gäller psoriasis har setts i studierna, även om det förelåg en större numerisk förbättring med abatacept än med placebo.[211, 212]

I fas II studien, efter 24 veckor, uppnådde 48% ACR20-respons i abataceptgruppen vs. 19% i placebogruppen. 56% av TNF-hämmar-naiva vs. 31% av tidigare TNF-hämmar behandlade patienter (ca 30%) uppnådde ACR20-respons med abatacept.[211] I fas III studien var effekten av abatacept bland TNF-hämmar-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).[212]

## **tsDMARDs**

### ***JAK-hämmare***

Två JAK-hämmare har indikation för behandling av PsA – tofacitinib (Xeljanz®), som hämmar JAK1 och 3 med viss effekt på JAK2, samt upadacitinib (Rinvoq®), som hämmar JAK1. Båda preparaten har visat god effekt avseende förbättring av inflammationsgrad, funktion och hälsorelaterad livskvalitet. Sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen i relation till placebo har påvisats för upadacitinib (avseende tofacitinib, se mer information nedan).[214] Tofacitinib och upadacitinib har ej godkänd indikation för psoriasis, men bland bio-naiva patienter var effekten på huden likvärdig med den som sågs för adalimumab för båda preparaten.[214, 215] Å andra sidan var effekten på psoriasis endast numeriskt bättre än placebo för tofacitinib 5 mg x 2 i en RCT bland TNF-hämmare-erfarna.[216]

Tofacitinib vid PsA har studerats i två RCTs.[215, 216] I den ena studien undersöktes TNF-hämmare-naiva patienter.[215] Bland de patienter som fick 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-hämmare-naiva efter tre månader (ACR 20/50 50/30% jämfört med 24/15% med placebo).[216] Tofacitinib ska enligt FASS-indikation ges i kombination med metotrexat vid PsA eftersom inga patienter i godkännandestudierna behandlades med tofacitinib i monoterapi.

Upadacitinib vid PsA har studerats i två RCTs.[214, 217] I den ena studien undersöktes bDMARD-naiva patienter, som erhöll antingen upadacitinib, adalimumab eller placebo.[214] Bland de patienter som fick 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. I den andra studien sågs god klinisk behandlingseffekt även bland patienter med tidigare erfarenhet av bDMARDs.[217] Efter 12 veckor uppnådde 57/32% ACR20/50 vs. 24/5% med placebo. I en sammanslagen analys av ovanstående studier sågs liknande effektivitet och säkerhet för upadacitinib som monoterapi jämfört med kombinationsbehandling med andra icke-biologiska DMARDs.[218]

### ***Apremilast***

Apremilast (Otezla®) är en fosfodiesteras 4-hämmare som i sex RCTs visats ha en måttlig effekt avseende såväl förbättring av inflammationsgrad som av funktion och hälsorelaterad livskvalitet vid PsA.[219-224] Publicerade resultat avseende eventuell sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen för apremilast saknas. Apremilast visade liten behandlingseffekt på psoriasis vid 16 veckor.[219-221]

Vid en indirekt jämförelse är den kliniska effekten hos bio-naiva patienter mindre för apremilast än den som noterats i studier med TNF-hämmare (ACR20=38% [medelvärde från de fem studierna] efter 16 veckor, för apremilast 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.[222] Ytterligare en RCT inkluderade bionaiva patienter med oligoartikulär PsA och fann att en högre andel uppnådde MDA efter 16 veckor; 31% jämfört med 15% med placebo.[224] Icke konklusiva resultat föreligger kring värdet av kombinationsbehandling med apremilast och csDMARD (främst metotrexat, men även sulfasalazin eller leflunomid har använts i studierna). Vad gäller kombinationsbehandling med apremilast och bDMARDs, är sådan dokumenterad vid psoriasis, där man i retrospektiva studier ser en viss tilläggseffekt, utan nya säkerhetssignaler.[225] Effekten av sådan kombinationsbehandling med bDMARD vid PsA är dock otillräckligt dokumenterad. Sammanfattningsvis kan apremilast övervägas till patienter med lindrigare sjukdomsbild som sviktat på csDMARD och inte bedöms lämpliga för behandling med bDMARD eller JAK-hämmare.

### ***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, 43/7% med bimekizumab/placebo och 23/5% med guselkumab/placebo (medelvärde från två studier) under de placebokontrollerade faserna, medan motsvarande studier på TNF-hämmare saknas. (ACR50-respons bland bioerfarna finns ej rapporterat från randomiserade studier med risankizumab eller ustekinumab). Observationsstudier stödjer dock att byte till en andra TNF-hämmare kan fungera lika bra som byte till annan verkningsmekanism,[106, 226-230] även om det också finns sådana som talar däremot.[231] Begränsat stöd från observationsstudier finns också för att det kan fungera att byta från en första IL17A-hämmare till en andra.[232]

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. 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  $\geq 28$  hög sjukdomsaktivitet.[233] En studie visade att DAPSA fångade förändringar väl och hade utmärkt association med både röntgenförändringar och funktion.[234] 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, inte minst då vissa leder såsom fötternas leder och DIP-leder, som relativt ofta är engagerade vid PsA, inte ingår i DAS28.

Olika utvärderingsinstrument för entesit finns beskrivna och ett instrument som ofta används vid PsA är LEI.[235] LEI har fått ökad användning i klinisk vardag då det går snabbt att utföra. Vid LEI bedöms palpationsömhets på 6 lokaler (laterala humerusepikondylen, mediala femurepikondylen och akillessenefästet – samtliga bilateralt). Se även avsnittet Särskilda manifestationer, Entesiter.

## **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.[233] DAPSA score <4 motsvarar remission.

Ett annat allt mer använt mått som utvärderar sjukdomsaktivitet och respons är Minimal Disease Activity (MDA) ([Tabell 8](#)).[236] I MDA ingår flera domäner av sjukdomen inklusive patientrapporterade mått och måttet har validerats i flera studier.[158, 237] MDA uppnås om patienten uppfyller minst 5/7 kriterier och Very Low Disease Activity (VLDA) uppnås då 7/7 kriterier uppfylls.[238]

## **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%).[239] PASI baseras på en bedömning av lesionernas utbredning och svårighetsgrad (skala 0–72).[240] 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, liksom 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 studie som jämförde en treat-to-target-strategi med MDA som target 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).[158] 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).[241]

### **Behandlingslängd/Dosreduktion bDMARDs**

Det finns endast ett fåtal RCTs som studerat utfallet av dosreduktion eller utsättning av bDMARD hos patienter med PsA som uppnått ett varaktigt behandlingsmål.

I tre randomiserade studier av PsA patienter (n=64/26/41) i stabil remission eller låg sjukdomsaktivitet sedan minst 6 respektive 12 månader jämfördes fortsatt normaldosering mot en stegvis förlängning av doseringsintervallet för TNF-hämmare.[117-119] Man lyckades i genomsnitt minska TNF-hämmardoserna till hälften utan betydande skillnader i sjukdomsaktivitet jämfört med normaldosering. Sjukdomsskov var dock vanligare vid dosreduktion.

Observationsstudier har också försökt belysa denna fråga, men slutsatserna 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.[122, 242-245] Utsättning av all DMARD-behandling är förenat med hög återfallsrisk men kan likväl fungera hos en liten andel. I en observationsstudie kunde all behandling sättas ut och remission bibehållas i mer än ett år hos 14% av patienterna,[246] medan man i en annan liten studie såg 77% återfall efter 2,5 månader. [247] Låg sjukdomsaktivitet vid diagnos och att patienterna inte behövt b/tsDMARD predicerade bibehållen remission.[246] Lägre sjukdomsaktivitet vid dosförändringen förefaller associerat med minskad risk för uppblossande sjukdom.[242, 244]

Utsättning av ixekizumab har studerats hos 158 patienter med PsA som uppnått MDA i minst 3 månader, vilka randomiserades till fortsatt ixekizumab eller placebo.[248] Sjukdomsåterfall noterades hos 38% i den fortsatta behandlingsgruppen vs. 85% i placebogruppen.

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, med symtom och undersökningsfynd övervägande perifert till skillnad från axiellt. ASAS publicerade klassifikationskriterier för pSpA 2011, vilka kan tillämpas på patienter med artrit, entesit eller daktylit.[249] Förutom att ha minst ett av dessa manifestationer omfattar kriterierna två olika scenarier med olika SpA-kännetecknen, [Figur 2](#). [249, 250]. I en stor studie av 4185 patienter med SpA bedömdes 17 % ha pSpA (som inte var PsA) enligt ASAS klassifikationskriterier. [251]

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).[252] 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 [252]) 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.[253] 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 ev. axiala komponenter av sjukdomen, som vid PsA respektive axSpA (se ovan).

Sammanfattningsvis, i avsaknad av studier finns ingen evidens 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 muskuloskeletala 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 (BSA  $\geq$ 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 på psoriasis,[125, 163, 164] dock är ciklosporin behäftat med risk för njurbiverkningar vid längre tids behandling. Leflunomid och apremilast har liten effekt, sulfasalazin har ingen säker effekt på psoriasis.[5, 159, 165] 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.[214, 215]

Bland bDMARDs har IL17-, IL23- och IL-12/23- hämmare bättre effekt [136, 164, 188-190, 202-205, 254] på psoriasis än TNF-hämmare, som likväl uppvisar god effekt.[5] Etanercept är mindre effektivt jämfört med andra TNF-hämmare.[164] Abatacept har mycket begränsad effekt på psoriasis.[5, 136] Vid behandling med TNF-hämmare finns visst stöd för att tillägg av metotrexat kan ge bättre effekt på psoriasis.[255]

### 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.[256-260] En studie har också visat skyddande effekt av IL17A/F-hämmare jämfört med placebo,[261] men ingen direkt jämförande studie mellan IL17A/F-hämmare och TNF-hämmare eller annan DMARD är publicerad. För övriga DMARDs som rekommenderas vid axSpA/PsA är evidensen för begränsad för att uttala sig om eventuell effekt på SpA-associerad irit. 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.[262, 263] Infliximab, adalimumab, upadacitinib, guselkumab, risankizumab och ustekinumab har indikationerna ulcerös colit och Crohns sjukdom, medan golimumab och tofacitinib har indikation ulcerös colit. 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.

### Daktylitter

En studie har visat bättre effekt mot daktylit, vid PsA, av kortisoninjektion i flexorsensskidan, jämfört med 4 veckors behandling med ibuprofen.[144] Stöd för effekt av metotrexat mot daktylit kommer en randomiserad studie där likartad effekt sågs för metotrexat som för etanercept.[147, 149] I okontrollerade studier har också förbättring noterats under behandling med metotrexat respektive leflunomid,[161, 264] medan två RCTs inte rapporterat effekt av sulfasalazin mot daktylitter.[146, 265]

En RCT har utvärderat effekten av golimumab i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat enbart, med daktylitter som primärt utfallsmått vid PsA.[266] 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, IL23-hämmare, ustekinumab och apremilast.[188-190, 203-205, 217, 221, 267, 268] I en meta-analys som jämfört effekten mot daktylitter i RCTs av TNF-hämmare (infliximab, adalimumab och golimumab) mot andra bDMARDs (ustekinumab, sekukinumab och ixekizumab tillsammans), fann man ingen skillnad.[269]

Sammantaget finns stöd för att behandling mot daktylitter 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 en randomiserad studie av PsA fann en likvärdig reduktion av entesiter i gruppen som behandlades med metotrexat som hos de som fick etanercept.[149] Behandlingseffekt mot entesiter har även utvärderat med helkroppens MRT i en studie vid tidig axSpA, där en tydlig reduktion av entesiter såg bland de som fick etanercept, medan ingen effekt sågs för sulfasalazin.[61] En mindre RCT har inte heller visat effekt av sulfasalazin mot entesiter.[146]

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, IL23-hämmare, ustekinumab och apremilast.[188-190, 203, 205, 215, 217, 268, 270] Entesit som primärt utfall har endast studerats i en liten RCT där man fann att ustekinumab var något effektivare än TNF-hämmare.[210] 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.[269] I en head-to-head studie mellan sekukinumab och adalimumab sågs vidare likvärdig förbättring av entesiter, vilket även sågs i efter 1 års behandling i en head-to-head studie mellan ixekizumab och adalimumab (där dock en något bättre effekt av ixekizumab sågs efter 24 veckor).[271]

Förekomst av entesit bör vägas in i den totala bedömningen av sjukdomsaktivitet vid start och utvärdering av DMARD. Kliniskt är det mycket svårt att skilja entesit från den palpationsömhet 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.[272, 273] Studier som utvärderar kliniska implikationer av denna definition pågår.

Hos patient med säkerställd SpA är SRFs hållning att otvetydig entesit (diagnosticerad med till exempel bildiagnostik 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. Det finns en stor mängd studier av dessa aspekter och denna genomgång ger inte en fullständig beskrivning av samtliga.

### COX-hämmare

Samma försiktighet och kontraindikationer ska beaktas som vid behandling med COX-hämmare vid andra sjukdomstillstånd.

Då COX-hämmare används skall de ges i lägsta effektiva dos, med individuell riskbedömning, och vid långvarig behandling ska regelbunden kontroll av njurfunktion och blodtryck genomföras. COX-hämmare kan påverka tarmslemhinnans barriärfunktion och bör undvikas hos patienter med bakomliggande inflammatorisk tarmsjukdom. Försiktighet rekommenderas även hos patienter med känd leversjukdom. Profylax med protonpumpshämmare rekommenderas vid ökad gastrointestinal risk och långvarig behandling med COX-hämmare. Cox-2-selektiva hämmare är associerade med lägre gastrointestinal risk men ökad kardiovaskulär risk. För mer information avseende risk-nytta-avvägning vid behandling med COX-hämmare generellt (dvs inte specifikt vid reumatisk sjukdom) se [janusinfo.se](http://janusinfo.se).

### 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.[274] 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,[275, 276] vilket är något lägre än vad som visats för RA (incidens 4,2 per 100 personår).[275]

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.[192] 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).[195] 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.[277, 278] I studien med direkt jämförelse på psoriasis var dock dosen bimekizumab högre än vad som används vid reumatologiska indikationer.[277]

Tre 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.[276, 279, 280] I en av dessa studier jämfördes

även TNF-hämmare direkt med IL17A-hämmare och ingen skillnad sågs avseende risk för allvarliga infektioner.[276] I den andra studien sågs även högre risk för allvarliga infektioner av apremilast, sekukinumab och ixekizumab jmf med ustekinumab.[279] I den tredje sågs lägre risk för infektioner för ustekinumab och etanercept jämfört med adalimumab.[280] En nordisk studie har också beskrivit likartad risk för allvarliga infektioner vid behandling med adalimumab och sekukinumab.[281] En metaanalys har inte påvisat någon ökad infektionsrisk med apremilast i relation till placebo.[282]

I randomiserade registreringsstudier har numeriskt liknande antal allvarliga infektioner rapporterats vid behandling med tofacitinib och upadacitinib (i rekommenderad dos) jmf med adalimumab.[214, 215, 283] Vid RA ses en högre risk för herpes zoster vid behandling med JAK-hämmare jmf med andra b/tsDMARDs vid RA,[284] vilket också observerats i en metaanalys på psoriasis och psoriasisartrit.[285]

För salazopyrin, leflunomid, 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 en uppemot halverad risk för allvarliga infektioner jämfört med TNF-hämmare. 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 ger ökad risk för mukokutana candidainfektioner och JAK-hämmare är kopplade till en ökad risk för 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.[286] Sulfasalazin studerades i en fas III studie på MS och påvisade ingen effekt.[287] Leflunomid metaboliseras snabbt till teriflunomid, vilket är godkänt som behandling mot MS.[288]

Behandling med TNF-hämmare vid axSpA och PsA har misstänkts vara kopplat till en ökad risk för MS, baserat på observationsstudier och fallrapporter.[289] 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).[290] 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 [291] och negativ effekt sågs även i en tidig fas I studie på infliximab vid MS.[292]

Två fas II studier av IL-12/23 hämmare vid MS (ustekinumab [293] och briakinumab [294]) 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.[295] En fas II studie på abatacept vid MS påvisade inte någon effekt.[296]

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 övervägas, 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.[297]

## **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.[298] Denna studie inkluderade enbart patienter  $\geq 50$  år och med minst en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom (rökning, hypertoni, HDL  $< 1,03$ , diabetes, tidigare kranskärlsjukdom 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.[299] En ökad risk för venös tromboembolism (i synnerhet lungemboli) vid behandling med JAK-hämmare har också rapporterats i observationsstudier.[300]

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.[301]

Det är i nuläget inte säkerställt huruvida dessa risker kan extrapoleras till SpA och PsA, och ej heller om det är en effekt kopplat specifikt till tofacitinib eller till hela gruppen av JAK-hämmare. Vid en indirekt jämförelse av data från olika studier föreföll dock risken för allvarlig kardiovaskulär sjukdom, venös tromboembolism respektive malignitet bland tofacitinib behandlade PsA patienter  $< 65$  år och som aldrig rökt ( $n=442$ ) att ligga på samma nivå som för motsvarande grupp med RA,[302] där ingen riskökning setts för tofacitinib vs. TNF-hämmare. I en observationsstudie, som jämförde utveckling av kardiovaskulär sjukdom och solida tumörer, vid behandling med JAK-hämmare, IL17-hämmare och TNF-hämmare, hos personer med axSpA och PsA, sågs ingen skillnad i risk (medianuppföljning ca 400 dagar).[303]

SRF uppmanar till att beakta den ovanstående säkerhetsinformationen, samt EMA:s rekommendationer baserade på denna, vid förskrivning av JAK-hämmare mot SpA och PsA.

## APPENDIX

### Tabell 1-8

#### **Tabell 1 [304]**

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 bröstkorgsexpansion (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) [128]

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

- Vid undersökningstillfället pågående hudpsoriasis (2p), anamnes på egen psoriasis eller familjeanamnes på psoriasis (1p)
- 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

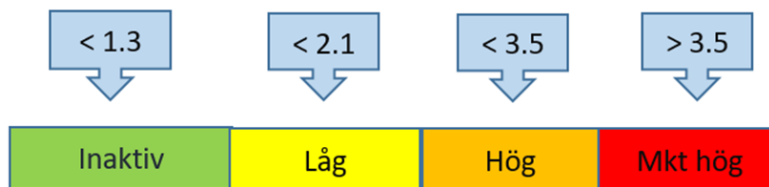
The Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score (ASDAS) är ett sammansatt index med följande variabler [110]:

- 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  $\geq 1.1$  = kliniskt signifikant

Förbättring  $\geq 2.0$  = betydande

### **Tabell 5 [305, 306]**

#### **ASAS 20 respons**

Definieras som:

- $\geq 20\%$  och  $\geq 1$  enhets förbättring i  $\geq 3$  av 4 domäner på en 10-gradig skala
- Ingen försämring på  $\geq 20\%$  och  $\geq 1$  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  $\geq 2$  enheters förbättring i  $\geq 3$  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  $\leq 2$  för 4/4 av ovanstående domäner på en 10-gradig skala .

### **Tabell 6**

ACR respons: Ex 20 % [307]

En förbättring med  $\geq 20\%$  i antalet ömma och i antalet svullna leder (obligat) samt  $\geq 20\%$  förbättring i  $\geq 3$  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) [233, 308]

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 [236, 238]**

**Minimal Disease Activity (MDA) kriterier**

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

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

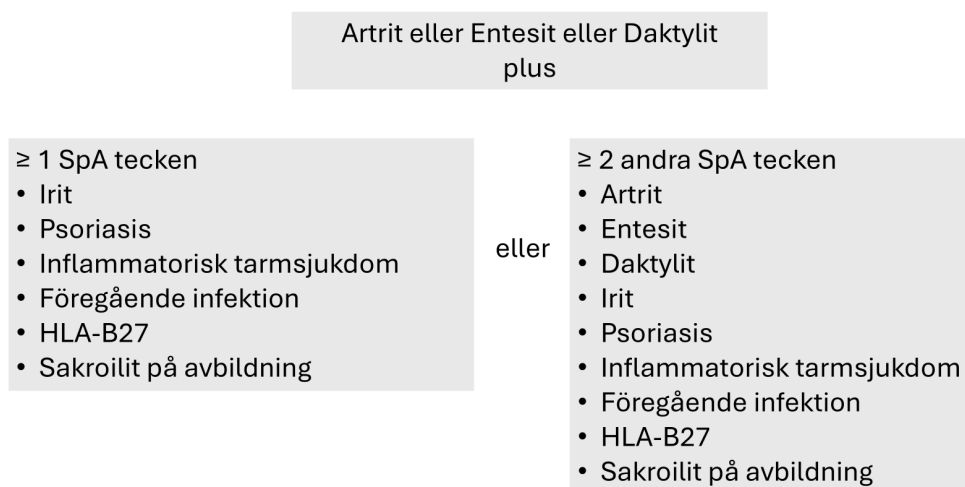
- Inflammatorisk ryggsmärta
- artrit
- enthesit (hål)
- Uveit
- Familieförekomst av SpA
- daktylit
- psoriasis
- Crohns/kolit
- Bra respons på NSAID
- HLA-B27
- förhöjd CRP

\* 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 [249]



## 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) [309] medan endast en mindre andel uppvisade effekt i den andra studien efter 24 veckors behandling (n=20) [310].

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 [311]. 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 [312].

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) [313]. 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.[314]

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 [315]. 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 [316]. 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% [317]. 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.[318]

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.[319]

## 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.[320]

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.[321, 322] I en öppen studie (n=20) uppnådde 30% av PsA patienter både ACR20 och PASI50 respons.[323]

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 artrit,[324] medan en annan inte rapporterade någon förbättring av artrit eller psoriasis trots 6 månaders behandling.[325]

## REFERENSER

- 1 Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19-34.
- 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, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:706-19.
- 4 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.
- 5 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.
- 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 Lambert RGW, Baraliakos X, Bernard SA, et al. Development of international consensus on a standardised image acquisition protocol for diagnostic evaluation of the sacroiliac joints by MRI: an ASAS-SPARTAN collaboration. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1628-35.
- 17 Diekhoff T, Giraudo C, Machado PM, et al. Clinical information on imaging referrals for suspected or known axial spondyloarthritis: recommendations from the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2024;83:1636-43.

- 18 Diekhoff T, Eshed I, Giraudo C, et al. Reporting Sacroiliac Joint Imaging Performed for Known or Suspected Axial Spondyloarthritis: Assessment of SpondyloArthritis International Society Recommendations. *Radiology* 2024;311:e231786.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 van der Heijde D, Ostergaard M, Reveille JD, et al. Spinal Radiographic Progression and Predictors of Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis Receiving Ixekizumab Over 2 Years. *J Rheumatol* 2022;49:265-73.
- 24 Machado P, Landewe R, Braun J, et al. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1758-64.
- 25 Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:525-33.
- 26 Molto A, Lopez-Medina C, Sepriano A, et al. Sacroiliac radiographic progression over 10 years in axSpA: data from the DESIR inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2024;83:858-64.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Proft F, Torgutalp M, Muche B, et al. Comparison of the effect of treatment with NSAIDs added to anti-TNF therapy versus anti-TNF therapy alone on the progression of structural damage in the spine over 2 years in patients with radiographic axial spondyloarthritis from the randomised-controlled CONSUL trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83:599-607.

- 37 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.
- 38 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;55:1946-53.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 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)* 2021;60:1932-41.
- 42 Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:CD004800.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD004524.
- 46 van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761-4.
- 47 Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, et al. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:124-6.
- 48 Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005468.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.

- 55 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2026-33.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 George MD, Baker JF, Ogdie A. Comparative Persistence of Methotrexate and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2020;47:826-34.
- 67 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 spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4741-51.
- 68 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.
- 69 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.
- 70 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.

- 71 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.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 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* 2018;77:63-9.
- 75 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.
- 76 Sari I, Lee S, Tomlinson G, et al. Factors Predictive of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:275-81.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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.
- 84 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.
- 85 Baraliakos X, Ostergaard M, Poddubnyy D, et al. Effect of Secukinumab Versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From a Head-to-Head Randomized Phase IIIb Study. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:1278-87.
- 86 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.
- 87 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.

- 88 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.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 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.
- 92 Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
- 93 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.
- 94 Deodhar A, Kivitz AJ, Magrey M, et al. A secukinumab dose-escalation study in patients with ankylosing spondylitis not achieving inactive disease after 16 weeks of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64:1864-72.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 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.
- 101 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.
- 102 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.
- 103 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* 2023;33:194-201.
- 104 Glinborg 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.

- 105 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.
- 106 van Es I, Vriezekolk JE, den Broeder N, et al. Cycle versus swap strategy after TNFi discontinuation in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a quasi-experimental study. *RMD Open* 2025;11.
- 107 Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1311-7.
- 108 Navarro-Compan V, Boel A, Boonen A, et al. The ASAS-OMERACT core domain set for axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:1342-9.
- 109 Feldthusen C, Hallstrom M, d'Elia A, et al. The ASAS Health Index and Environmental Factors Item Set: validity and reliability of the Swedish translations in Swedish patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2024;53:104-11.
- 110 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.
- 111 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.
- 112 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.
- 113 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.
- 114 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.
- 115 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.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 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.
- 119 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.
- 120 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.
- 121 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.
- 122 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.

- 123 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;80:1022-30.
- 124 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.
- 125 Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:2095-6.
- 126 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.
- 127 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.
- 128 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.
- 129 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.
- 130 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.
- 131 Helliwell PS, Ruderman EM. Natural History, Prognosis, and Socioeconomic Aspects of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:581-91.
- 132 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.
- 133 Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.
- 134 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.
- 135 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.
- 136 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.
- 137 Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
- 138 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.
- 139 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.
- 140 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.
- 141 Snoeck Henkemans SVJ, de Jong PHP, Luime JJ, et al. Window of opportunity in psoriatic arthritis: the earlier the better? *RMD Open* 2024;10.
- 142 Kavanaugh A, Coates LC, van der Windt DA, et al. GRAPPA Treatment Recommendations: Updates and Methods. *J Rheumatol Suppl* 2020;96:41-5.

- 143 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.
- 144 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.
- 145 Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
- 146 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.
- 147 Ye W, Coates LC. Should Methotrexate Have Any Place in the Treatment of Psoriatic Arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:325-39.
- 148 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.
- 149 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.
- 150 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.
- 151 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.
- 152 Lacaille D, Stein HB, Raboud J, et al. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol* 2000;27:1922-7.
- 153 Scarpa R, Peluso R, Atteno 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.
- 154 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.
- 155 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.
- 156 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.
- 157 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.
- 158 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.
- 159 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.
- 160 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.
- 161 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.

- 162 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.
- 163 Soriano A, Pipitone N, Salvarani C. Cyclosporine in psoriatic arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S101-3.
- 164 Svenska\_Sällskapet\_för\_Dermatologi\_och\_Venerologi. SSDV:s behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis (2024-04-15). 2024.
- 165 Mushtaq S, Sarkar R. Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad therapeutic potential. *Int J Womens Dermatol* 2020;6:191-8.
- 166 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.
- 167 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.
- 168 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.
- 169 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.
- 170 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.
- 171 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.
- 172 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.
- 173 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.
- 174 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.
- 175 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.
- 176 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.
- 177 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.
- 178 Svenska\_Sällskapet\_för\_Dermatologi\_och\_Venerologi. SSDV:s behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis (2022-05-25). 2022.
- 179 Glinborg 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.

- 180 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.
- 181 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.
- 182 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.
- 183 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.
- 184 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* 2021;48:48-57.
- 185 Hanna S, Dujardin T, Gaudin P, et al. bDMARD drug survival in combination therapy with methotrexate in psoriatic arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2025;92:105854.
- 186 Regierer AC, Kiefer D, Schett G, et al. No difference in clinical parameters and drug retention in PsA patients receiving b/tsDMARD monotherapy versus combination with methotrexate: data from the RABBIT-SpA registry. *RMD Open* 2024;10.
- 187 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.
- 188 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.
- 189 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.
- 190 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.
- 191 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.
- 192 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.
- 193 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.
- 194 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.
- 195 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* 2020;79:123-31.
- 196 McGonagle D, Kavanaugh A, McInnes IB, et al. Association of the clinical components in the distal interphalangeal joint synovio-entheseal complex and subsequent response to ixekizumab or adalimumab in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:3115-23.

- 197 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.
- 198 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.
- 199 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.
- 200 McInnes IB, Mease PJ, Tanaka Y, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis With or Without Methotrexate: 52-Week Results From Two Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol* 2024;6:720-31.
- 201 Mease PJ, Ritchlin CT, Coates LC, et al. Inhibition of structural damage progression with the selective interleukin-23 inhibitor guselkumab in participants with active PsA: results through week 24 of the phase 3b, randomised, double-blind, placebo-controlled APEX study. *Ann Rheum Dis* 2025.
- 202 Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1115-25.
- 203 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.
- 204 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.
- 205 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.
- 206 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.
- 207 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.
- 208 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.
- 209 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.
- 210 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.

- 211 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.
- 212 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.
- 213 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.
- 214 McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2021;384:1227-39.
- 215 Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.
- 216 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.
- 217 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.
- 218 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.
- 219 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.
- 220 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.
- 221 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.
- 222 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;57:1253-63.
- 223 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.
- 224 Gossec L, Coates LC, Gladman DD, et al. Treatment of early oligoarticular psoriatic arthritis with apremilast: primary outcomes at week 16 from the FOREMOST randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1480-8.
- 225 Gyldenlove M, Alinaghi F, Zachariae C, et al. Combination Therapy with Apremilast and Biologics for Psoriasis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:605-13.
- 226 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.
- 227 Zhang H, Wen J, Alexander GC, et al. Comparative effectiveness of biologics and targeted therapies for psoriatic arthritis. *RMD Open* 2021;7.
- 228 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.
- 229 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.

- 230 Guimaraes F, Ferreira M, Soares C, et al. Cycling versus swapping strategies in psoriatic arthritis: results from the rheumatic diseases Portuguese register. *ARP Rheumatol* 2023.
- 231 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.
- 232 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)* 2024;63:1593-8.
- 233 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.
- 234 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.
- 235 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.
- 236 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.
- 237 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.
- 238 Coates LC, Helliwell PS. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *J Rheumatol* 2016;43:371-5.
- 239 Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
- 240 Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
- 241 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.
- 242 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.
- 243 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.
- 244 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.
- 245 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.
- 246 Snoeck Henkemans SVJ, Vis M, Koc GH, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free remission in psoriatic arthritis: is it attainable and sustainable? A large longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2025;84:1130-9.
- 247 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.
- 248 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.
- 249 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.

- 250 Gladman DD. Editorial: What is peripheral spondyloarthritis? *Arthritis & rheumatology* 2015;67:865-8.
- 251 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.
- 252 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.
- 253 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.
- 254 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)* 2023;62:1417-25.
- 255 Xie Y, Liu Y, Liu Y. Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther* 2021;34:e14926.
- 256 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.
- 257 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* 2019;46:153-9.
- 258 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.
- 259 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.
- 260 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.
- 261 Brown MA, Rudwaleit M, van Gaalen FA, et al. Low uveitis rates in patients with axial spondyloarthritis treated with bimekizumab: pooled results from phase 2b/3 trials. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1722-30.
- 262 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.
- 263 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.
- 264 Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol* 2016;43:356-61.
- 265 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.
- 266 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.
- 267 Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, et al. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2295-300.

- 268 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.
- 269 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.
- 270 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.
- 271 Kaeley GS, Schett G, Conaghan PG, et al. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab or adalimumab: a post hoc analysis of the EXCEED study. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:41-9.
- 272 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.
- 273 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.
- 274 Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;172:369-80.
- 275 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* 2022;81:398-401.
- 276 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.
- 277 Reich K, Warren RB, Leibold M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:142-52.
- 278 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.
- 279 Jin Y, Lee H, Lee MP, et al. Risk of Hospitalization for Serious Infection After Initiation of Ustekinumab or Other Biologics in Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74:1792-805.
- 280 Bastard L, Claudepierre P, Penso L, et al. Risk of serious infection associated with different classes of targeted therapies used in psoriatic arthritis: a nationwide cohort study from the French Health Insurance Database (SNDS). *RMD Open* 2024;10.
- 281 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)* 2023;62:647-58.
- 282 Alharthy RF, Alharthy JM, Bawazir RO, et al. The Efficacy and Safety of Apremilast in the Management of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2024;16:e55773.
- 283 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.
- 284 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.
- 285 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.
- 286 Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003208.

- 287 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.
- 288 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.
- 289 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.
- 290 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.
- 291 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.
- 292 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.
- 293 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.
- 294 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.
- 295 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 Neuro* 2016;263:1287-95.
- 296 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.
- 297 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.
- 298 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.
- 299 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.
- 300 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* 2023;82:189-97.
- 301 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](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.
- 302 Kristensen LE, Deodhar A, Leung YY, et al. Risk Stratification of Patients with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis for Treatment with Tofacitinib: A Review of Current Clinical Data. *Rheumatol Ther* 2024;11:487-99.
- 303 Zhao SS, Riley D, Hernandez G, et al. Comparative safety of JAK inhibitors versus TNF or IL-17 inhibitors for cardiovascular disease and cancer in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Ther* 2025;47:293-7.

- 304 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.
- 305 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.
- 306 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.
- 307 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.
- 308 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.
- 309 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.
- 310 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.
- 311 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.
- 312 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.
- 313 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.
- 314 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.
- 315 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.
- 316 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.
- 317 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.
- 318 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* 2019;71:258-70.
- 319 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.
- 320 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.
- 321 Jimenez-Boj E, Stamm TA, Sadlonova M, et al. Rituximab in psoriatic arthritis: an exploratory evaluation. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1868-71.
- 322 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.

- 323 Mease PJ. Is there a role for rituximab in the treatment of spondyloarthritis and psoriatic arthritis? *J Rheumatol* 2012;39:2235-7.
- 324 Hughes M, Chinoy H. Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1728-9.
- 325 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.