

Behandlingsriktlinjer för ankyloserande spondylit och psoriasisartrit med biologiska läkemedel (revision april-2005)

Sammanfattning

Följande riktlinjer är framtagna för att vara ett stöd för den enskilde reumatologen, ge förutsättningar för likartad behandling i Sverige samt vara underlag för prioriteringsdiskussioner.

Insättningskriterier: Vid AS kan TNF blockerande behandling övervägas vid väldefinierad sjukdom, hög inflammatorisk aktivitet, efter misslyckade behandlings försök med COX-hämmare och vid perifer led sjukdom sulfasalazin. För behandlings start vid PsA krävs väl definierad sjukdom, hög inflammatorisk aktivitet samt misslyckade tidigare behandlingförsök med lokala steroider, COX-hämmare och minst **två** DMARD preparat (Methotrexat, Ciklosporin, Sulfasalazin eller Leflunomid). Kontraindikationer mot TNF blockerande behandling måste alltid beaktas.

Uppföljning: Axial sjukdom bör uppföljas systematiskt i centralt/regionalt behandling register vad gäller smärta, global sjukdoms aktivitet (enligt patient), inflammations aktivitet (BASDAI), funktion (BASFI) samt CRP/SR. Perifer ledsjukdom bör uppföljas på liknande sätt som vid RA men undantag för att ledindex bör omfatta 68 leder (68 ömma och 66 svullna). Eventuella biverkningar bör alltid nogsamt rapporteras.

Dosering och behandlingstid: För både Etanercept och Infliximab rekommenderas samma doser som användes vid behandling av RA. Vid utebliven eller otillräcklig effekt efter 3 månaders behandling ska behandlingen utsättas. Med tanke på bristande dokumentation beträffande ev sjukdomsmodifierande effekter och dessa sjukdomars ofta skovvisa förlopp kan utsättande av behandling också övervägas vid remission av sjukdomen om prognosen bedömes som god.

Kontraindikationer: Känd tuberkulos, anamnes på frekventa svåra infektioner, gravida/ammande, samt patienter med MS, SLE och känd aktiv malignitet (speciellt lymfom).

Syfte

Syftet med dessa rekommendationer är att skapa underlag för svenska reumatologenheter att besluta om en enhetlig strategi vid användandet av biologiska läkemedel (TNF-hämmande behandling) vid spondylartriter (i första hand ankyloserande spondylit och psoriasis artrit). En sådan enhetlig strategi har tidigare visat sig vara fördelaktig när dessa läkemedel blev tillgängliga för behandling av patienter med reumatoid artrit. Målet är dessutom att riktlinjerna ska utgöra ett stöd åt de enskilda reumatologspecialisterna samt för reumaenheter i olika delar av landet. Detta stöd är viktigt både för att skapa förutsättningar för en likartad och rättvis behandling av dessa patientgrupper i olika delar av landet, men också som underlag vid interna prioriteringsdiskussioner inom klinikerna, samt vid prioriteringsdiskussioner med sjukhusledning och landstingshuvudmän.

Bakgrund

Spondylartriter utgöres av en heterogen grupp av sjukdomar med varierande klinik. Vanligen räknas följande diagnoser till gruppen:

- ankyloserande spondylit,
- psoriasisartrit,
- artrit associerad med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD),
- juvenil ankyloserande spondylit,
- reaktiv artrit samt
- odifferentierad spondylartrit.

Trots skillnader finns det flera gemensamma drag mellan dessa diagnoser såsom hög frekvens av entesit och ryggengagemang (sakroiliit, spondylit) samt extraartikulära manifestationer första hand från hud, ögon och mag/tarmkanal.

Svårigheterna med att avgränsa dessa tillstånd har gjort att det tagit lång tid att utveckla klassifikationskriterier och p g a detta är den epidemiologisk informationen beträffande prognos och prognostiska faktorer begränsad.

Det finns relativt få randomiserade kontrollerade läkemedelsstudier gjorda på dessa patientgrupper (se nedan). År 2000 publicerades en randomiserad kontrollerad studie på psoriasisartrit (1) och år 2002 två stycken gällande ankyloserande spondyliter (2, 3), vilka på ett övertygande sätt visade att TNF-blockerande läkemedel har en mycket god effekt i det korta perspektivet, en effekt som synes överträffa tidigare farmakologiska alternativ. Samtliga TNF-hämmare är i s.k central procedur, av EMEA, godkända läkemedel med ett ökande antal indikationer.

Kriterier (4).

I de ovanstående refererande studierna har ankyloserande spondylit definierats enligt NewYork-kriterierna från 1984 (tabell I) och psoriasis har definierats utifrån förekomst av artrit och samtidig psoriasis. Tidigare ansåg man att psoriasisartrit kunde subklassificerats enligt Moll and Wright (tabell II). Denna klassificering har i viss mån ifrågasatts pga en betydande överlappning mellan dessa grupper. Överlappningen är olika stor beroende på när under sjukdomsförloppet man studerar psoriasisartrit. Mot denna bakgrund indelar allt fler psoriasisartrit i mono/oligoartikulär (30-50%) symmetrisk polyartrit (30-50%) samt huvudsakligen axial sjukdom (5%). Fördelat över dessa tre kategorier föreligger en generell tendens till engagemang av DIP-leder (25%), röntgenologiska mutilerande förändringar (5%), engagemang av sakroiliakalederna (35%) samt spondylitengagemang av varierande grad (30%).

För att bättre kunna klassificera denna heterogena sjukdomsgrupp utarbetade en europeisk spondylartritgrupp 1991 kriterier för spondylartrit som täcker hela spektrum av spondylartriter (tabell III). Dessa kriterier har dock inte använts i studier av effekter av TNF-blockerande läkemedel. De kan ändå vara ett hjälpmedel för att identifiera även de patienter med

spondylartrit som inte har tillräckligt typiska sjukdoms manifestationer (Odifferentierad spondylartrit) för att klassificeras under någon av de ovan nämnda subgrupperna.

Epidemiologi (4).

Ankyloserande spondylit (diagnostiserad inom sjukvårdssystemet) har i västvärlden en prevalens på cirka 0,1-0,2%. I befolkningsstudier har man funnit resultat som antyder att mildare fall av sjukdomen kan förekomma hos upptill fem gånger så många i befolkningen (prevalens 0,5-1%). Sjukdomen karakteriseras av manlig dominans och har i många studier angivits vara fem gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Sjukdomen har ett mycket varierande förlopp och leder i allvarligare fall till betydande funktionsnedsättning och stelhet, samt kan i en del fall ge komplikationer utanför rörelseapparaten. Prognostiska faktorer som angetts i studier är debut i tidig ålder, tidigt höftledsengagemang samt hög inflammatorisk aktivitet mätt med SR eller CRP. Incidensen i västeuropa är cirka 6/100.000 och år.

Psoriasis förekommer hos 2% av befolkningen och enligt varierande studier har 5-40% någon form av artrit engagemang. Den sannolika siffran för signifikant sjukdom ligger mellan 5-10% resulterande i en prevalens i befolkningen på cirka 0,1 – 0,2%. Män och kvinnor insjuknar lika ofta. Aktuella studier antyder att tidig psoriasisartrit har en betydligt allvarligare långtidsprognos vad det gäller funktionsnedsättning, leddestruktion och överlevnad än vad man tidigare trott och påminner i många avseenden om den vid reumatoid artrit. Faktorer för sämre prognos är hög ålder vid debut, förekomst av fem eller fler svullna leder och hög sänka. Incidensen är 3-6/100.000 personer.

Tidigare farmakologiska behandlingsalternativ

Ankyloserande spondylit

Den farmakologiska behandlingen av ankyloserande spondylit har främst bestått av COX-hämmare. Randomiserade kontrollerade studier har visat att Sulfasalazin har moderat effekt på den perifera ledkomponenten, men ingen effekt på det axiala engagemanget vid sjukdomen (5). Methotrexate har i öppna studier visat sig ha viss effekt (6).

Psoriasis artrit

I klinisk praxis används COX-hämmare och vid perifer ledsjukdom eller entesiter lokala glukokortikoid injektioner. I de fall där detta ej givit tillräcklig effekt har man ofta använt DMARD-preparat. Det finns stöd för en måttlig effekt av Sulfasalazin (7) och Leflunomid (8) i vardera en större randomiserad kontrollerad studie och för Methotrexate och Cyklosporin i mindre kontrollerade och okontrollerade studier (9). De tre senare har dessutom effekt mot hudkomponenten av sjukdomen (10). Metotrexat och Cyklosporin och har i betydande utsträckning använts vid psoriasisartrit. Systemisk glukokortikoid behandling har ingen accepterad plats i terapin av dessa sjukdomar.

Effekt av nya biologiska läkemedel

Ankyloserande spondylit

År 2002 publicerades två RCTs vid ankyloserande spondylit med Infliximab. En tysk studie (2) redovisade effekten på 70 patienter under 12 veckor med AS enligt NewYork-kriterierna (tabell II). Klinisk signifikant förbättring påvisades med Infliximab jfr med placebo i samtliga mätvariabler med cirka 55% responders ($\geq 50\%$ förbättring i BASDAI, se nedan) jämfört med under 10% i placebogruppen.

Gorman och medarbetare (3) presenterade en RCT på AS med 40 patienter randomiserade till etanercept eller placebo. I denna studie var 80% responders i behandling gruppen jfr med 20% i placebo gruppen enligt ASAS respons kriterier (ref 10, minst 20% förbättring i 3 av 5 av ASAS utvärderings dimensioner, se nedan och Fig 1).

Psoriasisartrit

En RCT med Etanercept vid psoriasisartrit publicerades år 2000 (1). Studien omfattade 60 patienter som under 12 veckor behandlades med Etanercept. Inklusionskriterierna var minst tre svullna och tre ömma leder. Effekten var slående med 87% responders (enligt PsARC, se nedan och Fig 1) jfr med 23% i placebogruppen. En nästan lika uttalad effekt noterades enligt ACR20-kriterierna. Studiens storlek tillät ej värdering av eventuella bieffekter, men har varit en del av underlaget som lett till registrering av Etanercept mot psoriasisartrit.

Dessa studier har häfter följts upp av fler studier. För tillfället (april 2005) finns det dock inga publicerade RCTs som säkert påvisar en sjukdoms modifierande effekt vad gäller vävnads destruktion.

Överväganden inför insättande av biologiska läkemedel (Figur 1)

Ankyloserande spondylit

Mot bakgrund av den osäkerhet som fortfarande finns beträffande preparatens effekter och bieffekter på lång sikt, deras kostnader men också potentiella vinster med behandlingen är en genomtänkt strategi för insättande, uppföljning och utvärdering nödvändig. Följande bör därvid särskilt beaktas (enlig ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study group), ref 11):

Behandlingsindikation

1. Diagnosen fastställd:
Enl Modifierade NY kriterier 1984, radiologiska och kliniska kriterier
2. Sjukdomsaktivitet:
Hög inflammatorisk aktivitet kliniskt (tex BASDAI ≥ 4) och/eller laboriemässigt ≥ 4 veckor
3. Terapisvikt på konventionell behandling
Minst 2 COX-hämmare > 3 mån med otillräcklig effekt eller biverkningar.
Vid perifer artrit ska dessutom behandlingsförsök med lokala steroidinjektioner och Salazopyrin vara genomfört.
4. Kontraindikationer beaktas
Infektionsrisk (särskilt tbc, protesinfektion), tidigare SLE eller MS, malignitet.

Bedömning av patientens sjukdomsaktivitet, insättande och uppföljning av behandlings effekten ska göras av reumatolog specialist som är förtrogen med TNF hämmande behandling. Internationell konsensus vad det gäller kriterier för insättande och uppföljning av dessa behandlingar föreligger för tillfället endast för ankyloserande spondylit (rekommendationer av ASAS, (11). Enligt dessa krävs att patienten har en etablerad sjukdom, under tre månader har sviktat på behandling med COX-hämmare (minst två preparat) samt vid perifer ledsjukdom provat lokala kortisoninjektioner och Sulfasalazin. Vid axiellt engagemang och hög inflammatorisk aktivitet rekommenderas i dessa fall TNF-blockerande läkemedel. Vid hög inflammatorisk perifer aktivitet rekommenderas först fyra månaders behandling med Sulfasalazin före insättande av TNF-blockerande behandling. Utvärdering bör göras enligt ASAS rekommendationer och utsättning bör ske efter 3 månader om patienten ej betraktas som responder (se text nedan, figur 1).

Psoriasisartrit

Behandlingsindikation: Vid psoriasisartrit finns ingen liknande konsensus. I brist på sådan rekommenderas användning liknande den som rekommenderats för AS med perifer ledsjukdom (se ovan), d v s patienten skall ha hög inflammatorisk aktivitet (kliniskt i form av artrit/daktylit samt laboratoriemässigt) och sviktat på behandling med COX-hämmare samt lokala kortisoninjektioner. Dessutom bör, före insättande av TNF-blockerande behandling, minst **två** traditionella DMARD preparat ha prövats. Mest erfarenhet och dokumentation finns för tillfället för (i turordning): Methotrexate, Ciklosporin, Sulfasalazin och Leflunomid. Om patienten ej svarar på behandling bör TNF-blockerande läkemedel övervägas. För att utvärdera om en patient svarar på behandling eller ej, kan samma mått som vid reumatoid artrit (ACR20) användas, men ledindex bör omfatta 68 leder (se nedan). Utvärdering av behandlingssvar baserar sig på förbättring enligt ACR20 eller enligt PsARC (Psoriasis Arthritis Respons Criteria) (figur 1). Utvärdering av behandlingssvar bör göras efter tre månader och utsättning bör ske om patienten inte betraktas som en responder.

Övriga spondylaritrit

Beträffande artrit vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), odifferentierad spondylartrit och långdragen reaktiv artrit saknas för närvarande underlag för att utforma generella rekommendationer. Hänsyn bör tas till associerade sjukdomar som tarminflammation. Vid höginflammatorisk sjukdom får individuell bedömning göras för axial sjukdom och perifer sjukdom som vid AS och psoriasisartrit.

Entesiter

Enligt ASAS rekommendationer bör även uttalad entesit tolkas som hög inflammatorisk sjukdomsaktivitet. I brist på generellt använda och accepterade entesitmätningssinstrument är det i allmänhet svårt att utvärdera denna komponent, varför den ej för tillfället kan betraktas som enskild behandlingsindikation. Den fångas dock rimligen i betydande utsträckning av VAS skala för smärta samt av BASDAI.

Behandlingsdos

Vid användandet av Etanercept rekommenderas dos enligt FASS. Vid användande av Infliximab rekommenderas samma begynnelse dos som vid RA behandling (3 mg/kg kroppsvikt och dos) eftersom klinisk erfarenhet i Sverige visar att denna dos i de allra flesta fall är effektiv.

Behandlingslängd

Eftersom långtidsstudier saknas vad det gäller effekt, biverkningar samt ev sjukdomsmodifierande egenskaper vad det gäller strukturell skada, är det i dagsläget okänt hur länge patienterna bör behandlas. Vid brist på sådan kunskap och med kännedom om sjukdomarnas skovvisa spontana förlopp är det i dagsläget rimligt att behandlande reumatolog i de fall som prognosen bedömes som god överväger utsättande av behandlingen efter uppkommen remission.

Kontraindikationer

Data gällande säkerhet för långtidsbehandling finns i viss mån för reumatoid artrit, men saknas för behandling av spondylartriter. Innan sådan information föreligger bör man avstå från dessa behandlingar hos patienter med känd tuberkulos, anamnes på frekventa svåra infektioner, gravida/ammande, samt patienter med MS, SLE och känd aktiv malignitet (speciellt lymfom).

Instrument för bedömning av behandlingsindikation, uppföljning och utvärdering av behandlingseffekt

Enligt ASAS bör behandlings effekten utvärderas enligt nedanstående 6 dimensioner. Efter som rörlighet i ryggen (mätt t ex med BASMI) är tidskrävande och inte fångar behandlings effekten (12) rekommenderas inte denna dimension i dessa svenska behandlings riktlinjer. Med tanke på sjukdomsgruppens heterogenicitet rekommenderar ASAS att utvärdering för ankyloserande spondylit görs individualiserat efter patientens behov beträffande axial sjukdom, perifer ledsjukdom och entesit. Motsvarande resonemang torde kunna tillämpas vid psoriasisartrit och övriga spondylartriter. Vi enbart axiellt engagemang behöver således endast uppföljning av axial sjukdom (se nedan) göras, vid perifer ledsjukdom görs uppföljning liknande den vid RA (men med 68 leds index). Vid närvaro av både axial och perifer sjukdom bör uppföljning av båda komponenterna (se nedan) göras.

Utvärdering av axial sjukdom (täcker in de dimensioner som rekommenderas av ASAS, ref 11):

- Smärta (VAS-skala),
- Patientens globala sjukdoms skattning (VAS),
- Sjukdomsaktiviteten (förslagsvis BASDAI),
- Funktionen (förslagsvis BASFI) och
- SR eller CRP,
- Rörligheten i ryggen (förslagsvis BASMI) – *ej obligatorisk i svensk uppföljning.*

Utvärdering bör göras med instrument för de första fem punkterna ovan, men det bör läggas störst tyngdpunkt på mått reflekterande grad av inflammationsaktivitet (BASDAI, sänkingsreaktion/CRP).

Responskriterier:

BASDAI: 50% relativ förändring eller 2 skalsteg absolut (skala 0-10) och expert värdering

Utvärdering av perifer ledsjukdom:

ASAS rekommenderar ledindex (svullna och ömma leder som del i utvärderingen). Hos de patienter som har signifikant perifer ledsjukdom bör i övrigt utvärdering göras på liknande sätt som tidigare gjorts vid reumatoid artrit, bortsett från att led index bör omfatta 68 leder:

- läkarens globala sjukdomsskattning
- patientens globala sjukdomsskattning
- patientens smärtskattning
- funktion (t ex HAQ)
- SR/CRP
- ledstatus med svullna leder (66 leds index)
- ledstatus med ömma leder (68 leds index)

Närvaro av hög inflammatorisk aktivitet får bedömas mot bakgrund av dessa mått. Ledindex bör omfatta 68 leder d v s förutom det gängse 28-leads indexet även omfatta DIP-leder, tårnas MTP och IP-leder, sternoklavikular, akromioklavikular, käkleder, höfter (bara ömma leder), fotleder och mellanfotsleder (68 leds index för ömma och 66 för svullna). Individuellt behandlingssvar föreligger om patienten är en responder på ACR20-nivå eller enligt PsARC. Det senare baserar sig på utvärdering av fyra mått (läkarens och patientens globala sjukdomsskattning, ledindex med ömma och svullna leder) varav ingen får försämrats, minst två måste förbättras, varav ett måste utgöras av ledindex och ett av global sjukdomsskattning. Dessa responskriterier har använts vid RCT vid psoriasisartrit (1).

Entesiter:

Generellt accepterat entesitindex som registrerar närvaro av entesiter eller daktylitter finns för tillfället ej. Vid behov kan daktylitter registreras inom ramen för ledindex och beroende på utbredningen som en eller två svullna leder.

Uppföljning radiologiskt och i behandlingsregister:

Det är önskvärt att man strävar efter att utvärdera patienten radiologiskt före insättande av behandling och vid uppföljning. Den kliniska uppföljningen beträffande effekt och eventuella biverkningar bör rapporteras till regionala eller centrala register på samma sätt som rekommenderas för RA.

Kommentar

Ovanstående rekommendationer baserar sig på det aktuella kunskapsläget i april 2005, tolkat av en expertgrupp utsedd av styrelsen för Svensk Reumatologisk Förening.

Rekommendationerna grundar sig på det aktuella kunskapsläget och avses revideras i takt med att kunskapsläget utvecklas, speciellt vad det gäller långtidsverkningar beträffande effekt, bieffekter och eventuella sjukdomsmodifierande egenskaper hos dessa läkemedel.

Diagnos	Höginflam. Artrit ¹ (+ dålig prognos)	Utvärdering ²	Utsättning
AS	Svikt på NSAID och ≥ 2 lokala kortison-inj vid perifer sjd	Enl ASAS ³ Axialt \longrightarrow anti-TNFa (\pm MTX) Perifert \longrightarrow SSZ (4 mån) \longrightarrow anti-TNFa (\pm MTX) Entesit ⁴	Om ej BASDAI – reduktion $\geq 50\%$ eller ≥ 2 (0 – 10 skala)
PsA	Svikt på NSAID och ≥ 2 lokala kortison-inj vid perifer sjd	PsARC ^{6,7} Axialt (som ovan) Perifert \longrightarrow MTX/Cya/SSZ/Leflunomid ⁵ \longrightarrow anti-TNFa Entesit ⁴	Om non-resp (enl ACR20 eller PsARC)
Övriga SpA	Inga generella rekommendationer. Tag hänsyn till extra-artikulär sjukdom. Bedömning som ovan om hög inflammatorisk sjukdomsaktivitet.		
	<ol style="list-style-type: none"> 1) Laboriemässigt samt kliniskt, för axial sjukdom tex BASDAI ≥ 4 och för perifer sjukdom artriter/daktylitter. 2) Om axial sjukdom uppföljning enligt ASAS. Om perifer led sjukdom uppföljning enligt ACR (med 68-leds index). Om både axial och perifer sjukdom uppföljning enligt båda. 3) Uppföljning med VAS pat.glob, VAS smärta, BASDAI, BASFI, ledindex (68-leds index om perifer ledsjukdom), ESR/CRP. 4) Entesit är ej enskild behandlingsindikation, men vägs in i den övriga mätningen av sjukdoms aktivitet. 5) Minst två LARM preparat under minst 3 mån vardera. 6) PsARC: VAS(läkarens globala skattning), VAS(patientens globala skattning), ledindex för ömma och svullna leder. Responder om 1) Inget försämrar, 2) $\geq 2/4$ förbättras varav ≥ 1 måste vara ledindex respektive global bedömning. 7) Ledindex vid ACR20 och PsARC bör innehålla 68 (ömma) respektive 66 (svullna, ej höfter) leder . 		

Tabell 1

Modifierade NewYork-kriterier (1984) för ankyloserande spondylit (AS)

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

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

Tabell II

Psoriasisartrit enligt Moll och Wright

1. Artrit med huvudsakligen engagemang av distala interfalangealleder (DIP)
2. Mutilerande artrit
3. Symmetrisk polyartrit (svåravgränsad från reumatoid artrit)
4. Asymmetrisk oligartrit
5. Klinisk bild dominerad av spondylit

Tabell III

Kriterier för spondylartropati enligt ESSG (European Spondylarthropathy Study Group)

Inflammatorisk ryggsmärta eller perifer synovit (asymmetrisk, huvudsakligen i nedre extremiteterna) och en av följande:

- Familjäritet
- Psoriasis
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Uretrit, cervicit eller akut diarré inom en månad för artrit debut
- Glutealsmärta alternerande på vänster och höger sida
- Entesopati
- Sakroiliit (röntgenologisk)

REFERENSER

1. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):385-90
2. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93
3. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1349-56
4. *Rheumatology*, 3rd edition. Edt. MC Hochberg, AJ Silman, J Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman. *Sponylarthropathies*, pp 1149-1151.
5. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, Mahowald ML, Schumacher HR Jr, Taylor T, Budiman-Mak E, Cohen MR, Vasey FB, Luggen ME, Mejias E, Silverman SL, Makkena R, Alepa FP, Buxbaum J, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2004-12.
6. *Rheumatology*, 3rd edition. Edt. MC Hochberg, AJ Silman, J Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman. *Sponylarthropathies*, pp 1211 – 1224.
7. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR Jr, Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):211-12242013-20
8. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P; Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. 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 Jun;50(6):1939-50.
9. *Rheumatology*, 3rd edition. Edt. MC Hochberg, AJ Silman, J Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman. *Sponylarthropathies*, pp 1259 – 1266.
10. Läkemedelsverkets rekommendationer. Behandling av psoriasis, 1997-12-05. www.mpa.se
11. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, van der Heijde D; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):817-24.
12. Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15; 51(1): 1-8.

På uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening

Lennart Jacobsson
Lars Klareskog
Tore Saxne

Nils Feltelius
Ulla Lindkvist
2005-04-13