

Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid ankyloserande spondylit och psoriasisartrit 20110414

På uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening: Lennart Jacobsson, Gerd-Marie Alenius, Nils Feltelius, Ulla Lindqvist

Sammanfattning

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

Kriterier för insättande av anti-TNF-terapi

Vid ankyloserande spondylit kan TNF-blockerande behandling övervägas vid väldefinierad sjukdom, hög inflammatorisk aktivitet, efter misslyckade behandlingsförsök med två NSAID-preparat och vid perifer ledsjukdom efter behandlingsförsök med sulfasalazin. För behandlingsstart vid psoriasisartrit krävs väldefinierad sjukdom, hög inflammatorisk aktivitet samt tidigare misslyckade behandlingsförsök med lokala steroider, NSAID-preparat och minst ett DMARD-preparat (metotrexat, sulfasalazin, guldsalter, cyklosporin eller leflunomid). Kontraindikationer mot TNF-blockerande behandling måste alltid beaktas.

Uppföljning

Axial sjukdom bör följas upp systematiskt i centralt/regionalt behandlingsregister avseende smärta, global sjukdomsaktivitet (enligt patient), inflammatorisk aktivitet (BASDAI), funktion (BASFI) samt CRP/SR. Perifer ledsjukdom bör följas upp på liknande sätt som vid reumatoid artrit (RA), men med undantag för att ledindex bör omfatta 68 leder (68 ömma och 66 svullna). Eventuella biverkningar bör alltid registreras och rapporteras.

Dosering och behandlingstid

För TNF-hämmare (adalimumab, etanercept, golimumab och infliximab^{*}) rekommenderas samma doser som används vid behandling av RA. Efter tre månaders behandling ska vid utebliven eller otillräcklig effekt läkemedlet utsättas. Vid behandling med infliximab ökas dosen till 5 mg/kg kroppsvikt vid utebliven effekt innan behandlingsförsöket avslutas. Med tanke på bristande dokumentation beträffande sjukdomsmodifierande långtidseffekter och dessa sjukdomars ofta skovvisa förlopp, kan utsättande av behandling också övervägas vid remission av sjukdomen om prognosen bedöms som god.

Säkerhetsaspekter

Komorbiditeter att beakta vid behandling med TNF-hämmare är bl a pågående infektion, svår hjärtsvikt, demyeliniserande sjukdom, SLE, tuberkulos, kronisk aktiv hepatit B infektion samt malign sjukdom.

Nyheter:2011

En ny TNF-hämmare (golimumab) har blivit godkänd för behandling av psoriasisartrit och ankyloserande spondylit.

Nya sammansatta mått på sjukdomsaktivitet rekommenderas nu av ASAS och dessa kan utvärderas parallellt med de tidigare rekommenderade utvärderingsmått som angetts i Riktlinjer för AS (38, 39). Ett sammansatt instrument, Composite Disease Activity Index (CPDAI) för utvärdering av sjukdomsaktivitet vid PsA har publicerats (42) och applicerats på

^{*} listade i alfabetisk ordning utan prioritering

några RTC vid PsA och resultaten kommer att presenteras inom kort. I avvaktan på resultat av valideringar av CPDAI rekommenderar vi ACR 20 som tidigare.

Bakgrund

Dessa riktlinjer är framtagna av en arbetsgrupp utsedd av Svensk Reumatologisk Förening (SRF). Avsikten är att kortfattat sammanfatta aktuella principer för läkemedelsbehandling vid spondylartriter baserat på evidens av publicerade studier, internationella rekommendationer och i vissal fall enligt beprövad erfarenhet och konsensus.

Riktlinjerna avses att uppdateras årligen.

Syftet med rekommendationerna är att

- skapa en enhetlig strategi vid användandet av främst sjukdomsmodifierande läkemedel, inklusive TNF-hämmande behandling vid spondylartriter (i första hand ankyloserande spondylit och psoriasisartrit)
- utgöra ett stöd åt de enskilda reumatologspecialisterna samt för reumaenheter i olika delar av landet
- bidra till en likartad behandling av dessa patientgrupper i olika delar av landet
- vara underlag vid prioriteringsdiskussioner, såväl internt inom klinikerna som vid diskussioner med sjukhusledning och landstingshuvudmän

Evidens gradering

Grad av evidens anges från och med 2011 års riktlinjer enligt GRADE som hög, måttlig, låg eller mycket låg evidensstyrka, där hög evidensstyrka är den högsta graden av evidens (se Appendix 1). I de fall där vetenskapligt underlag saknas för ett påstående anges att det finns ”otillräckligt vetenskapligt underlag”. Rekommendationerna ansluter i tillämpliga delar till internationella rekommendationer och till preliminärversionen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar (45). Evidensgraderingen utgår i stor utsträckning från det arbete som utförts inom ramen för framtagandet av det vetenskapliga underlaget för Socialstyrelsens riktlinjer. I dessa fall finns närmare information om sammanställd evidens och dess gradering i Socialstyrelsens underlag (45). Referenslistan innefattar nyckelreferenser som stöder evidensgraderingen, och utgör inte någon fullständig sammanställning av den relevanta litteraturen.

Epidemiologi och klassifikationskriterier för sjukdom

Spondylartriter utgörs av en heterogen grupp av sjukdomar med varierande klinik (1). Vanligen räknas följande diagnoser till gruppen:

- Ankyloserande spondylit
- Psoriasisartrit
- Artrit associerad med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)
- Juvenil ankyloserande spondylit
- Reaktiv artrit
- Odifferentierad spondylartrit

Trots skillnader finns det flera gemensamma drag mellan dessa diagnoser såsom hög frekvens av entesit och ryggengagemang (sacroiliit, spondylit) samt extraartikulära manifestationer i 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 pga detta är den epidemiologiska informationen beträffande prognos och prognostiska faktorer begränsad.

Ankyloserande spondylit

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 spondylartritsjukdomen kan förekomma hos upptill fem gånger så många i befolkningen (prevalens 0,5 %). Sjukdomen karakteriseras av manlig dominans och anges ofta vara cirka tre 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. Negativa prognostiska faktorer som angetts i studier är debut i tidig ålder, manligt kön, tidiga röntgenologiska förändringar, ögonengagemang, tidigt höftledsengagemang samt hög inflammatorisk aktivitet mätt med SR eller CRP. Incidensen i västeuropa är cirka 6/100.000 och år. I randomiserade kontrollerade studier (RCT) har i regel patienterna definierats enligt New York-kriterierna från 1984 (tabell 1).

Under 2009 har ASAS gruppen presenterat kriterier för Spondylartrit med axiellt engagemang, vilket definierar en större sjukdomsgrupp än New York kriterierna (2). Enstaka studier har publicerats som utvärderar effekten av TNF hämmare även på denna patient grupp, som antyder en positiv effekt på denna något vidare definierade patientgrupp (43, 44).

Psoriasisartrit

Psoriasis förekommer hos 2 % av befolkningen och enligt varierande studier har 5-40 % någon form av artritengagemang. 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 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 förekomst av fem eller fler svullna leder och hög sänka. Incidensen är 3-6/100.000 personer. I senare års RCTs har psoriasis i regel definierats utifrån förekomst av artrit och samtidig psoriasis. Olika förslag har funnits för klassifikation genom åren från Moll & Wrights förslag 1976 till de nu gällande CASPAR-kriterierna (3) (Tabell 2). Den kliniska bilden varierar bl a på när i sjukdomsförloppet patienten befinner sig men kan grovt klassificeras som 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 %), samt spondylitengagemang av varierande grad (30 %).

Icke biologiska läkemedel – behandlingsalternativ

Ankyloserande spondylit

Den primära farmakologiska behandlingen av ankyloserande spondylit är NSAID. Det finns en betydande dokumentation vad gäller symtomlindrande effekt och säkerhet i korttidsstudier (Hög evidensstyrka) (4, 5). Specifika studier som belyser säkerhet vid långtidsbehandling med NSAID av ankyloserande spondylit saknas men stor klinisk erfarenhet finns (4, 5). Försiktighet och kontraindikationer ska beaktas som vid behandling med NSAID av annan reumatisk sjukdom. God klinisk erfarenhet finns av behandling med lokala glukokortikoidinjektioner vid engagemang av sacroiliacaleder och perifera leder (Låg evidensgrad) (4, 5). Glukokortikoid behandling peroralt används ibland vid skov (otillräckligt vetenskapligt underlag) (4, 5). Randomiserade kontrollerade studier har visat att sulfasalazin har moderat effekt på den perifera ledkomponenten, men ingen eller liten effekt på det axiala

engagemanget vid sjukdomen (Måttlig evidensgrad) (4-6) medan stöd saknas för effekt av metotrexat (otillräckligt vetenskapligt underlag) (4, 5, 7).

Psoriasisartrit

Den primära farmakologiska behandlingen vid psoriasisartrit är NSAID preparat. Det finns endast ett fåtal, små studier som undersökt behandlingseffekten av NSAID vid psoriasisartrit men lång och god klinisk erfarenhet ger stöd för behandlingen (otillräckligt vetenskapligt underlag, se ovan) (8).

Beprövad erfarenhet av lokala kortisoninjektioner vid engagemang av perifera leder är god (otillräckligt vetenskapligt underlag). I väntan på effekt av DMARD-behandling kan perorala glukokortikoider ges i lågdos. Efter 2-3 månader seponeras glukokortikoiden gradvis med tanke på reboundfenomen avseende hudförändringarna (otillräckligt vetenskapligt underlag) (8). Vid utebliven behandlingseffekt av ovanstående preparat kan DMARD-behandling övervägas. Det finns stöd för en måttlig effekt av leflunomid (Måttlig evidensstyrka) (8, 9), sulfasalazin (Måttlig evidensstyrka) och guldsalter (Måttlig evidensstyrka) (8) samt metotrexat (Låg evidensstyrka) (8, 10). Beprövad erfarenhet stöder dessutom effekten av cyklosporin (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Biologiska läkemedel - behandlingsalternativ

Ankyloserande spondylit

Det finns fyra godkända TNF-hämmare för behandling av ankyloserande spondylit - adalimumab, etanercept, golimumab och infliximab[†]. Samtliga preparat har visats ha god effekt vad gäller förbättring av inflammationsgrad och hälsorelaterad livskvalitet på patienter med hög sjukdomsaktivitet som sviktat på traditionell behandling (Hög evidensgrad) (11-15). Det finns inga studier som direkt jämför effekten gentemot äldre DMARD-preparat eller som utvärderar effekten av samtidig behandling med metotrexat eller annan DMARD. I studier av TNF-hämmare har samtidig behandling med metotrexat eller annan DMARD-behandling varierat mellan 0 och 40 %. Doserna i studierna är vad gäller etanercept, golimumab och adalimumab desamma som vid RA men för infliximab har dosen genomgående varit 5 mg/kg kroppsvikt. Beprövad erfarenhet i Sverige talar dock för att många patienter svarar på lägre dos (3 mg/kg kroppsvikt) (otillräckligt vetenskapligt underlag). Det finns inga jämförande studier mellan de fyra TNF-hämmarna men en indirekt jämförelse finner ingen skillnad i effekt mellan preparaten (Måttlig evidensgrad) (14)..

Randomiserade kontrollerade studier avseende eventuell sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen saknas. När man jämfört utvecklingen av strukturella skelettförändringar hos patienter med AS behandlade med TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och infliximab med den hos en jämförbar historisk AS kohort såg man emellertid ingen signifikant skillnad efter 2 års uppföljning (16-18). Randomiserade kontrollerade studier, användande MRI-score som utfallsmått, visar dock att TNF-hämmare reducerar mängden benmärgsödemed (Hög-Måttlig evidensstyrka) (19-21). Validiteten av MRI som utfallsmått är dock oklar och MRI som utvärderingsinstrument bör tills vidare användas inom ramen för formaliserade studier. Stödet för en eventuell positiv radiologisk effekt av NSAID är ännu mer begränsat (Låg evidensgrad) (22).

Säkerhetsprofilen är jämförbar med den man sett vid behandling av RA (vgs behandlingsriktlinjer för RA).

[†] listade i alfabetisk ordning utan prioritering

Psoriasisartrit

Det finns fyra godkända TNF-hämmare för behandling av psoriasisartrit - adalimumab, etanercept, golimumab och infliximab. Samtliga preparat har visats ha god effekt vad gäller förbättring av inflammationsgrad och hälsorelaterad livs- kvalitet på patienter med hög sjukdomsaktivitet som sviktat på traditionell behandling (Hög evidensstyrka) (23, 24). För adalimumab (25) och golimumab (24) har jämförelse gjorts av behandling med eller utan samtidigt metotrexat, och ingen skillnad ses i effekt (Måttlig evidensstyrka). För övriga TNF-hämmare finns inga jämförande studier av effekt gentemot äldre DMARD-preparat eller som utvärderar effekten av samtidig behandling med metotrexat eller annan DMARD. I studier av TNF-hämmare har samtidig behandling med metotrexat eller annan DMARD-behandling varierat mellan 42 och 50 % (25-27). Det finns inga jämförande studier mellan de tre TNF-hämmarna men vid en indirekt jämförelse mellan adalimumab, etanercept och infliximab finner man ingen skillnad i effekt mellan preparaten (Måttlig evidensstyrka) (23). Doserna i studierna är vad gäller etanercept och adalimumab desamma som vid RA men för infliximab har dosen genomgående varit 5 mg/kg kroppsvikt var 6-8:e vecka. Beprövad erfarenhet i Sverige talar dock för att många patienter svarar på lägre dos (3 mg/kg kroppsvikt) (vetenskaplig evidens saknas). Kontrollerade studier avseende sjukdomsmodifierande effekt mätt med röntgen är ännu sparsamma men de studier som hittills publicerats visar signifikant effekt av alla tre TNF-hämmarna utom för golimumab där publicerade data ännu saknas (hög evidensstyrka) (26, 28, 29). Alla TNF-hämmarna visar även god behandlingseffekt på hudengagemanget (24-27).

Säkerhetsprofilen är jämförbar med den man sett vid behandling av RA (var god se behandlingsriktlinjer för RA).

En studie visar på en måttlig effekt av Abatacept (Låg evidensstyrka) hos patienter med psoriasisartrit som inte svarat på TNF-hämmare (30). Ett annat biologiskt läkemedel, Ustekinumab, har visat sig ha bättre effekt än etanercept vid hudsjukdomen psoriasis (31), men data saknas ännu vad gäller effekten på psoriasisartrit (vetenskaplig evidens saknas). Inget av dessa två preparat har för närvarande psoriasisartrit som godkänd behandlingsindikation och kan därför inte rekommenderas som behandling vid psoriasisartrit.

Biologiska läkemedel - överväganden vid insättande och genomförande av behandling (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 därför särskilt beaktas (enlig ASAS -Ankylosing Spondylitis Assessment Study group) (32):

Patienturval

1. *Diagnosen fastställd*
Enl Modifierade NY kriterier 1984, radiologiska och kliniska kriterier.
2. *Sjukdomsaktivitet*
Hög inflammatorisk aktivitet kliniskt (t ex BASDAI ≥ 4) ≥ 4 veckor. Förekomst av laboriemässig inflammatorisk aktivitet stödjer insättande av behandling.
3. *Terapivikt på konventionell behandling*
Minst 2 NSAID preparat > 3 mån tillsammans med otillräcklig effekt eller biverkningar och (om relevant) lokala injektioner med glukokortikoid (i t ex sacroiliaca leder) vara testat.

Vid perifer artrit ska dessutom, om ej kontraindikationer föreligger, behandlingsförsök med sulfasalazin samt lokala injektioner med glukokortikoid vara genomfört.

Behandlingsindikation

Bedömning av patientens sjukdomsaktivitet, insättande och uppföljning av behandlingseffekten bör göras av specialist i reumatologi, 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) (32). Enligt dessa krävs att patienten har en etablerad sjukdom, under tre månader, har sviktat på behandling med NSAID preparat (minst två preparat under minst 3 månader tillsammans) samt vid perifer ledsjukdom provat lokala kortisoninjektioner och sulfasalazin. Vid axiellt engagemang och hög inflammatorisk aktivitet rekommenderas i dessa fall TNF-blockerande läkemedel. Vid inflammatorisk aktivitet i huvudsakligen perifera leder 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 inte betraktas som responder (se text nedan, figur 1).

Psoriasisartrit

Behandlingsindikation

Vid psoriasisartrit finns ingen liknande konsensus. Baserat på kontrollerade studier (25-27) och beprövad erfarenhet rekommenderas patienten skall ha hög inflammatorisk aktivitet (kliniskt i form av polyartrit eller daktylit samt laboratoriemässigt förhöjd SR/CRP) och ha sviktat på behandling med NSAID preparat samt lokala steroidinjektioner. Dessutom bör, före insättande av TNF-blockerande behandling, minst ett traditionellt DMARD-preparat (metotrexat, sulfasalazin, leflunomid, guldsalter, cyklosporin) ha prövats. Om patienten inte 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 (ACR 20) användas, men ledindex bör omfatta 66/68 leder (se nedan). Utvärdering av behandlingssvar bör göras efter tre månader och utsättning bör ske om patienten inte betraktas som en responder.

Övriga spondylartriter

Beträffande artrit vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), odifferentierad spondylartrit och långdragen reaktiv artrit kan inga specifika rekommendationer ges för tillfället. Hänsyn bör tas till associerade sjukdomar såsom inflammatorisk tarmsjukdom eller irit.

Under 2009 publicerades kriterier (2) för spondylartrit utan krav på röntgenologiska strukturella förändringar, där man kan uppfylla kriterierna om man har en del klassiska fynd eller symptom för spondylartrit samt är positiv för HLA-B27 eller har signifikanta ödem vid MRI undersökning av sacroiliacalederna (2). På denna patientgrupp finns det visst stöd för att behandling med TNF-hämmare har en måttlig effekt (43, 44) (Måttlig evidensstyrka).

Bedömning och utvärdering, avseende sjukdomsaktivitet, bör göras för axial sjukdom och perifer sjukdom som vid ankyloserande spondylit respektive psoriasisartrit (se ovan).

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 inte kan betraktas som enskild behandlingsindikation. Den fångas dock rimligen i betydande utsträckning av VAS-skala för smärta samt av BASDAI.

Dosering

Vid användandet av adalimumab, golimumab och etanercept rekommenderas dos enligt FASS/SPC (Summary of Product Characteristics). Vid användande av infliximab rekommenderas samma begynnelsesdos 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. Vid behandling med infliximab ökas dosen till 5 mg/kg kroppsvikt vid utebliven effekt innan behandlingsförsöket avslutas.

Behandlingslängd

Eftersom kunskapen om det spontana sjukdomsförloppet och prognostiska faktorer för både ankyloserande spondylit och psoriasisartrit är begränsad är det i dagsläget okänt hur länge patienterna bör behandlas. Med hänsyn till 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 bedöms som god, överväger utsättande av behandlingen efter uppkommen remission.

Säkerhetsaspekter

De kontraindikationer, som gäller för preparaten, skall givetvis beaktas. Dessa innefattar för samtliga TNF-hämmare (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) överkänslighet mot ingående substanser och aktiva, allvarliga infektioner. För TNF-hämmarna adalimumab, golimumab och infliximab utgör måttlig-svår hjärtsvikt (NYHA grad III-IV) kontraindikation, medan försiktighet rekommenderas för etanercept i dessa fall. Försiktighet vid behandling med TNF-hämmare rekommenderas även vid demyeliniserande nervsjukdom och överlappssyndrom med drag av systemisk lupus erythematosus. För ytterligare information om kontraindikationer och rekommenderad försiktighet hänvisas till respektive preparatmonografi. Då behandling med TNF-hämmare är associerad med en ökad risk för aktivering av latent tuberkulos bör patienten utvärderas på ett strukturerat sätt avseende tuberkulosexposition inför start av behandling med biologiskt läkemedel. Det finns rapporter om patienter med hepatit B som försämrats och i vissa fall utvecklat fulminant leversvikt under behandling med TNF-hämmare, varför screening bör göras i syfte att upptäcka kronisk aktiv hepatit B rekommenderas före behandlingsstart av TNF-hämmare i enlighet med internationella riktlinjer (33). En metaanalys visade ökad risk för allvarliga infektioner och maligniteter hos patienter med RA som behandlats med TNF-hämmare i kliniska prövningar (34), medan observationella studier med längre uppföljningstid inte indikerar någon betydande riskökning för dessa co-morbiditeter (35, 36). En senare metaanalys som inkluderade fler kliniska prövningar (37) indikerade inte någon betydande riskökning för allvarliga infektioner eller maligniteter hos patienter med RA som behandlats med TNF-hämmare i rekommenderade doser. Eftersom ovanstående till stor del bygger på information från patienter med RA är det angeläget med ytterligare uppföljning i register av patienter med SpA som erhåller biologiska läkemedel.

Biologiska läkemedel - Instrument för bedömning av behandlingsindikation, uppföljning och utvärdering av behandlingseffekt

Med tanke på sjukdomarnas heterogenicitet rekommenderas att utvärderingen görs individualiserat efter patientens sjukdomsbild där det kan föreligga varierande inslag av axial sjukdom, perifer ledsjukdom respektive entesit. Vid enbart axiellt engagemang behöver således endast uppföljning av axial sjukdom (se nedan) göras. Vid perifer ledsjukdom görs uppföljning liknande den vid RA (men med 66/68-ledsindex). Vid närvaro av både axial och perifer sjukdom bör uppföljning av båda komponenterna (se nedan) göras.

Nyhet

ASAS rekommenderar ett nytt index för utvärdering av sjukdomsaktivitet och behandlingseffekt vid AS (38, 39) (Tabell 3). Detta sammansatta mått på sjukdomsaktivitet rekommenderas nu av ASAS och kan utvärderas parallellt med de utvärderingsmått som här anges i Riktlinjer för AS.

Utvärdering av axial sjukdom

Enligt ASAS bör behandlingseffekten utvärderas enligt flera dimensioner innefattande nedan nämnda. Eftersom rörlighet i ryggen (mätt t ex med BASMI) är tidskrävande och inte fångar behandlingseffekten (40) rekommenderas inte denna dimension i dessa svenska behandlingsriktlinjer.

Utvärdering av axial sjukdom (omfattas av de dimensioner som rekommenderas av ASAS:

- Smärta (VAS-skala)
- Patientens globala sjukdoms skattning (VAS)
- Sjukdomsaktiviteten (förslagsvis BASDAI)
- Funktionen (förslagsvis BASFI)
- 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 hög inflammationsaktivitet (BASDAI, sänkingsreaktion/CRP).

Responskriterier

BASDAI: 50% relativ förbättring (skala 0-10), mer än 2 skalstegs förbättring (skala 0-10) samt respons enligt värdering av reumatolog specialist.

Utvärdering av perifer ledsjukdom

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 ledindex bör omfatta 66/68 leder:

- Läkarens globala sjukdomsskattning
- Patientens globala sjukdomsskattning
- Patientens smärtskattning
- Funktion (t ex HAQ)
- SR/CRP
- Ledindex med svullna leder (66 ledsindex)
- Ledindex med ömma leder (68 ledsindex)

Närvaro av hög inflammatorisk aktivitet får bedömas mot bakgrund av dessa mått. Ledindex bör omfatta 68 leder, dvs förutom det gängse 28-ledsindex även omfatta DIP-leder, tårnas MTP- och IP-leder, sternoklavikular-, akromioklavikular- och käkleder, höfter (bara ömma leder), fot- och mellanfotsleder (68 ledsindex för ömma och 66 för svullna). Individuellt behandlingssvar föreligger om patienten är en responder på ACR20-nivå. Det finns även beskrivet att DAS28 kan vara ett användbart utvärderingsinstrument vid psoriasisartrit (41) och kan vara ett alternativ även om 28-ledsindex inte är att föredra vid bedömning av sjukdomsaktivitet vid psoriasisartrit.

Nyhet

Ett sammansatt instrument, Composite Disease Activity Index (CPDAI) för utvärdering av sjukdomsaktivitet vid PsA har publicerats av Group for Research and Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)(42). Tanken är att det skall ge förutsättning för en mer realistisk utvärdering av total sjukdomsaktiviteten vid PsA. CPDAI består av fem domäner; perifert ledengagemang, aktivitet i huden, entesiter, daktyliter och axial sjukdom. CPDAI korrelerar väl med patientens och läkarens bedömning av total sjukdomsaktivitet ($r=0.777$ och $p<0.01$ respektive $r=0.809$ och $p<0.01$). CPDAI har applicerats på några RTC vid PsA och resultaten kommer att presenteras inom kort. I avvaktan på resultat av valideringar av CPDAI rekommenderar vi ACR 20 som tidigare.

Entesiter/Daktyliter

Generellt accepterat index som registrerar närvaro av entesiter eller daktyliter finns inte för tillfället. Vid behov kan daktyliter registreras genom ramen för ledindex och beroende på utbredningen som en eller två svullna leder.

Uppföljning radiologiskt och i behandlingsregister

Radiologisk utvärdering har begränsat värde för uppföljning. Före insättande av behandling är det däremot viktigt med radiologiska utvärdering. Vid avsaknad av röntgenologiska strukturella förändringar bör MRI göras och värderas före behandlingsstart

Kommentar

Ovanstående rekommendationer baserar sig på det aktuella kunskapsläget i januari 2011, tolkat av en expertgrupp utsedd av styrelsen för Svensk Reumatologisk Förening. De avses revideras regelbundet i takt med att kunskapsläget utvecklas, speciellt vad det gäller långtidsverkningar beträffande effekt, bieffekter och eventuella sjukdomsmodifierande egenskaper hos dessa läkemedel.

Tabell 1

Modifierade New York-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 sacroiliit grad II-IV eller unilateral sacroiliit grad III eller IV

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

Tabell 2

CASPAR klassifikationskriterier för psoriasisartrit (PsA)

Inflammatorisk ledsjukdom (perifer -, axial - eller entesial sjukdomsbild) samt ≥ 3 poäng av följande; (hudpsoriasis vid undersökningstillfället ger 2 poäng, övriga fynd ger en poäng var)

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

Tabell 3

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

- Ryggsmärta VAS (0 – 10 cm, BASDAI fråga nr2),
- morgonstelhet (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: $0.12 \times \text{ryggsmärta} + 0.06 \times \text{morgonstelhet} + 0.11 \times \text{patientens globala uppskattning av sjukdomsaktivitet} + 0.07 \times \text{perifera ledsvullnader/smärta} + 0.58 \times \ln(\text{CRP}+1)$.

Låg sjukdomsaktivitet <1.3 , måttlig sjukdomsaktivitet $>1.3 < 2.1$, hög sjukdomsaktivitet >2.1 , >3.5 mycket hög sjukdomsaktivitet

Förbättring: $\Delta >1.1$

Uttalad förbättring: $\Delta >2.0$

Appendix 1 - evidensgradering

Kvalitetsgradering av evidens enligt GRADE www.gradeworkinggroup.org

Evidensstyrka	Studiedesign	Sänk gradering om	Höj gradering om
Hög (++++)	RCT	<i>Studiekvalitet:</i> Allvarliga begränsningar (- 1) Mycket allvarliga begränsningar (-2)	Starka samband och inga sannolika confounders (+1)
Måttlig (+++)		Påtaglig heterogenitet (-1) <i>Överförbarhet</i> Viss osäkerhet (- 1)	Mycket starka samband, inga
Låg (++)	Observations- studie	Påtaglig osäkerhet (-2) Osäkra data (-1) Hög sannolikhet för publikationsbias (-1)	allvarliga hot mot validiteten (+2)
Mycket låg (+)			Påtagligt dos-respons- samband (+1)

REFERENSER

1. Rheumatology, 3rd edition. Edt. MC Hochberg, AJ Silman, J Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman. Spondylarthropathies, pp 1211 – 1224
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N 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 Jun;68(6):777-83
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchioni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-2673.
4. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 Apr;65(4):442-52
5. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr et al; 'ASsessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 Apr;65(4):423-32
6. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.; CD004800. DOI: 10.1002/14651858.CD004800. pub2
7. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.; CD004524. DOI: 10.1002/14651858.CD004524. pub3
8. 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.
9. Kaltwasser, PJ, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004 Jun;50(6):1939-50
10. Scarpa R, Peluso R, Attenuo M et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomized 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008;27:823-6
11. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J et al. Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6
12. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):582-91
13. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA 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 Jul;54(7):2136-46
14. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, and Wally T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; Vol.11: No 28:30-31

15. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J 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 Nov;58(11):3402-12.
16. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP 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(4):R127
17. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008 Oct;58(10):3063-70
18. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008 May;58(5):1324-31
19. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. 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 Apr;52(4):1216-23
20. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL 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 Dec;56(12):4005-14
21. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S 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 May;54(5):1646-52
22. Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005 Jun;52(6):1756-65
23. Saad AA, Symmons DPM, Noyce PR, Ashcroft DM. Risk and benefits of tumor necrosis factor- α inhibitors in the management of psoriasis arthritis; systemic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008;35:883-90
24. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D 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 Apr;60(4):976-86. Erratum in: *Arthritis Rheum.*2010 Aug;62(8):2555)
25. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD 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 Oct;52(10):3279-89
26. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004 Jul;50(7):2264-72
27. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005 Aug;64(8):1150-7
28. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EHS, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis, forty-eight week data from

- the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007 Feb;56(2):476-88
29. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG 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 Aug;56(8):2698-707
 30. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec 2. [Epub ahead of print]
 31. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118-28.
 32. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 316-20
 33. Furst DE, Keystone E, Kirkham B et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67 Suppl 3:iii2-25
 34. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:2275-85
 35. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44
 36. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6
 37. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009 Jul;68(7):1136-40
 38. Machado P, Landewé 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 originally published online November 10
 39. Lukas C, Landewé 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
 40. 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
 41. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR and Van Riel PLCM. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1373-1378
 42. Mumtaz A, Gallagher Ph, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* published online November 29, 2010

43. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong R L, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondyloarthritis without radiographically defined sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981-1991
44. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, Cawkwell LS, Bennett A, McGonagle D, Emery P. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):946-54
45. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2010 - stöd för styrning och ledning. Preliminär version., 2010