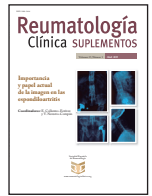




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



Acción y efecto sobre el remodelado óseo y el daño estructural de las diferentes terapias en pacientes con espondiloartritis

Manuel José Moreno Ramos y María José Moreno Martínez*

Servicio de Reumatología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

RESUMEN

Palabras clave:
Espondiloartritis
Sindesmófito
Sacroilítis
Anti-TNF
Secukinumab

El daño radiográfico habitualmente se produce de manera lenta en los pacientes con espondiloartritis, pero conlleva una importante disminución de la capacidad funcional y un deterioro de la calidad de vida. En la actualidad se sabe que diversos tratamientos, entre los cuales se encuentran las terapias biológicas y los antiinflamatorios no esteroideos, producen una mejoría clínica evidente, pero los datos en cuanto al efecto sobre el daño estructural no están tan claros. Por tanto, parece importante la valoración de la modificación de esta variable (daño radiográfico) por las distintas terapias que manejamos en nuestros pacientes con espondiloartritis tanto a nivel axial como periférico.

© 2019 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Keywords:
Spondyloarthritis
Syndesmophyte
Sacroiliitis
Anti-TNF
Secukinumab

Action and effect of distinct treatments on bone remodelling and structural damage in patients with spondyloarthritis

ABSTRACT

Radiographic damage usually occurs slowly in patients with spondyloarthritis but substantially reduces functional capacity and impairs quality of life. It is currently known that various treatments, including biological therapies and NSAIDs, produce evident clinical improvement but data on their effect on structural damage is less clear. Therefore, it seems important to assess modification of this variable (radiographic damage) by the various therapies used in patients with spondyloarthritis, whether axial or peripheral.

© 2019 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Concepto de daño estructural

Las espondiloartritis (EspA) y, sobre todo, la espondilitis anquilosante (EA), se caracterizan por el eventual desarrollo, con la evolución de la enfermedad, de daño radiográfico, expresado en la columna por la aparición de sindesmófitos y en las articulaciones sacroilíacas por anquilosis, lo que conlleva discapacidad funcional.

Se define el daño estructural, en general, como el deterioro de los componentes que forman parte del sistema resistente de determina-

da estructura. Cuando se traslada este concepto al esqueleto, se definiría como el deterioro permanente de la articulación que conlleva una discapacidad funcional irreversible, como cuando aparecen erosiones óseas o anquilosis articular.

Daño estructural en la artritis reumatoide y las espondiloartritis

Al comparar la evolución natural de la enfermedad desde el punto de vista del daño articular en la EA con la artritis reumatoide (AR), puede observarse que en la primera existe una primera fase de inflamación, que es fluctuante, y continúa con una fase erosiva y la posterior aparición de tejido de reparación y osteoproliferación con la creación del sindesmófito; sin embargo, en la AR la fase de inflamación (que a veces es persistente) es seguida por la erosión ósea y esta es el principal dato de daño estructural en esta enfermedad¹.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjmorenomartinez@gmail.com (M.J. Moreno Martínez).

Ventana de oportunidad terapéutica en las espondiloartritis

La ventana de oportunidad se define como la fase temprana de la enfermedad sobre la cual, si se actúa enérgicamente, se evita la aparición de daño estructural, ampliamente demostrada en la AR, donde las estrategias T2T (*treat to target*) o Tight Control permiten el abordaje de la enfermedad por objetivos y un control estrecho del paciente. Sin embargo, nos continuamos preguntando si es aplicable en las EspA. En contra se encuentra el retraso diagnóstico clásico, que conlleva la existencia de daño estructural establecido cuando diagnosticamos la enfermedad. Afortunadamente, con la publicación de los criterios de la Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS) de clasificación de espondiloartritis axial (EspAax) en 2009², podemos llegar de manera más temprana al diagnóstico. Además, la clásica ausencia de eficacia de los tratamientos sobre el daño estructural también va en contra. Así, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parecen eficaces en la reducción de formación de sindesmófitos en la EA, pero no de forma clara en la EspAax no radiográfica. Además, los ensayos iniciales con inhibidor del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α , por sus siglas en inglés) en EA evolucionada tampoco demostraron la prevención de este daño. Sin embargo, la llegada de la resonancia magnética (RM) como técnica diagnóstica nos ha ayudado a demostrar que esta ventana de oportunidad es posible. Se han publicado trabajos que demuestran que la neoformación ósea es más frecuente sobre lesiones inflamatorias avanzadas y que los anti-TNF- α son eficaces sobre lesiones agudas y frenan la inflamación y la eventual aparición posterior de sindesmófitos aunque no ocurre lo mismo con lesiones avanzadas (lesiones dimórficas o de «tipo B», y lesiones grasas)³.

Eficacia sobre la progresión radiográfica en la espondiloartritis axial

En la actualidad sabemos que la progresión radiográfica a nivel axial (columna y articulaciones sacroilíacas) es un proceso que se produce muy lentamente y se puede manifestar desde cambios imperceptibles hasta la evidencia de daño estructural radiográfico (sacroilitis) en, aproximadamente, el 12% de pacientes tras 2 años de seguimiento⁴. Además, la aparición de un nuevo sindesmófito en toda la columna tras un período de 2 años se considera un fenómeno esperable en la EspAax^{5,6}. Por ello, la valoración del efecto de cualquier tratamiento sobre la progresión del daño estructural deberá ser realizada en estudios con un período de seguimiento adecuado para detectar diferencias.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE han demostrado eficacia en la reducción del dolor lumbar y rigidez axial en pacientes con EspA. Por ello se recomiendan como fármacos de primera línea en estos pacientes. El primer estudio que sugirió que el uso continuo de AINE podría retrasar la progresión radiográfica se realizó con fenilbutazona en pacientes con EA⁷. Otro trabajo demostró la superioridad de celecoxib en régimen continuo frente al uso a demanda⁸.

Se ha puesto de manifiesto la superioridad del uso continuo en pacientes con factores de riesgo de progresión radiográfica (elevación de proteína C reactiva [PCR] y sindesmófitos basales) frente a la toma a demanda^{9,10}. Sin embargo, en otro estudio con diclofenaco en uso continuo frente a demanda, no se encontraron diferencias entre los dos regímenes de tratamiento¹¹. Una posible explicación para el hallazgo de que los AINE frenan la progresión radiográfica puede estar en el dato de que la ciclooxigenasa 2 (COX2) desempeña un papel importante en los fenómenos de formación ósea.

También se ha observado que el uso combinado de AINE continuo y anti-TNF- α produce mayor reducción de la progresión radiográfica que cualquiera de las 2 estrategias por separado¹².

En resumen, los datos actuales no son concluyentes y se precisan más estudios que demuestren si existen diferencias entre los AINE clásicos y los inhibidores de la COX2 en cuanto a su efecto sobre la formación ósea.

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAME)

Se han publicado diferentes estudios y metaanálisis que han valorado el efecto de diferentes FAME (sulfasalazina, metotrexato y leflunomida) sobre la progresión radiográfica axial en los pacientes con EA sin encontrar ninguna evidencia¹³.

Terapia biológica

Terapia anti-TNF- α . Mientras que los fármacos anti-TNF- α han demostrado una disminución de la inflamación axial (evaluada mediante RM)¹⁴, los resultados sobre la progresión radiográfica han sido controvertidos (trabajos con etanercept, infliximab y adalimumab en comparación con la cohorte histórica del Outcome of Ankylosing Spondylitis International Study [OASIS] no han demostrado eficacia a este respecto)¹⁵⁻¹⁷.

En pacientes con EA, tratados con golimumab, no se hallaron diferencias en la progresión radiográfica al comparar 2 regímenes de tratamiento a 4 años¹⁸. En otro trabajo, con infliximab en EA, no se encontraron diferencias entre el grupo tratado con anti-TNF- α frente al grupo control (cohorte histórica con AINE), a los 4 años, pero a partir de ese momento y hasta los 8 años se apreciaron diferencias en la progresión en los pacientes tratados con anti-TNF- α (con una progresión más lenta en estos pacientes)¹⁹.

En otro trabajo prospectivo, realizado con una cohorte de pacientes de Canadá y Estados Unidos, se observó cómo en aquellos en quienes se había comenzado con el anti-TNF- α de manera temprana la progresión era más lenta que en los que se inició más tardíamente²⁰. Existen datos que demuestran menor progresión en pacientes con más tiempo de exposición al anti-TNF- α y con criterios de mal pronóstico²¹, y recientemente se ha publicado un estudio en el que, tras 4 años de tratamiento con certolizumab, la progresión tanto en las articulaciones sacroilíacas como en la columna fue muy pequeña (objetivada con RM y radiografía simple)²². Estos datos sugieren que un inicio precoz en el curso de la enfermedad y un mantenimiento del anti-TNF- α a largo plazo pueden desempeñar un importante papel en el retraso de la progresión del daño estructural.

Inhibición de la interleucina 17 (IL-17). Se ha observado en modelos animales que el bloqueo de IL-17 conlleva supresión de la inflamación, así como formación de hueso cortical de buena calidad y menor neoformación ósea, y estos datos se han confirmado en el ensayo Measure 1, en el cual secukinumab ha demostrado una inhibición de la progresión radiográfica a 2 años en el 80% de los pacientes. Estos resultados se han mantenido en la extensión a 4 años²³. Sin embargo, no se incluye al grupo control, por lo que estos datos deberán ser confirmados en futuros trabajos en que se compare con cohortes históricas o, aún mejor, con anti-TNF- α .

Con ixekizumab, otro anti-IL-17A, no existen datos en la actualidad sobre afectación axial.

Otros fármacos biológicos. Con ustekinumab (anti-IL-12/23), existen datos de mejora del edema óseo por RM en columna y articulaciones sacroilíacas²⁴, pero no hay resultados en la actualidad sobre daño radiográfico. Guselkumab (anti-IL-23) y otros fármacos biológicos, como rituximab, abatacept, anakinra, tocilizumab y sarilumab, tampoco ofrecen datos en este sentido en la actualidad.

Pequeñas moléculas (FAME sintéticos dirigidos). Tanto apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4) como tofacitinib (inhibidor JAK) cuentan con ensayos en EA que han presentado mejoras en determi-

nados parámetros clínicos aunque globalmente se puede afirmar que, en la actualidad, no han demostrado suficientemente su eficacia clínica en la manifestación axial y no hay datos sobre daño radiográfico²⁵⁻²⁷.

Eficacia sobre la progresión radiográfica en la espondiloartritis periférica

Debido a la superposición de las formas de EspA periféricas con psoriasis con la artritis psoriásica (APs), que permite que los pacientes puedan ser clasificados por criterios ASAS y criterios de la Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) simultáneamente, los estudios en muchas ocasiones hacen referencia a las 2 patologías conjuntamente. Esta puede ser una de las razones por las cuales existe una carencia de trabajos sobre la eficacia de los distintos tratamientos en las EspA con afectación periférica (EspAp), a favor de los pacientes con APs.

Antiinflamatorios no esteroideos

Hoy día, los AINE no han demostrado eficacia clínica en el freno de la progresión radiográfica en la EspAp. Se pueden utilizar para el control de signos y síntomas periféricos (articular y entesítico) si son leves²⁸⁻³⁰.

En cuanto a las infiltraciones intraarticulares con corticoides, no existen datos en la bibliografía sobre su efecto clínico ni radiográfico²⁹.

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAME)

El efecto de estos fármacos sobre la afectación articular en las EspA se basa en trabajos sobre análisis de subgrupos de estudios previos²⁷. Ese es el caso del trabajo de Clegg et al³¹, en que se analizó el efecto de 2 g de sulfasalazina diarios, frente a placebo, en la afectación articular de pacientes con EspA (incluyendo EA, APs y artritis reactiva), o el estudio de Haibel et al³² sobre el uso de leflunomida en un grupo de pacientes con EA. En estos trabajos solo se analizaron datos clínicos y no radiográficos. Tampoco se ha encontrado efecto de estos FAME (sulfasalazina, leflunomida o ciclosporina) sobre la progresión radiográfica en pacientes con APs³³.

En lo referente al metotrexato y centrándonos en la afectación periférica de la APs, las últimas recomendaciones EULAR insisten en la posibilidad de iniciar tratamiento con FAME, principalmente metotrexato, ante datos de mal pronóstico o tras fallo de los AINE³⁰. Los datos sobre el efecto del metotrexato en la progresión radiográfica de pacientes con APs no han sido concluyentes³³.

Terapia biológica

Anti-TNF- α . La evolución natural de las EspAp, distinta de la APs, está poco entendida y estudiada. Estudios con un número reducido de pacientes sugieren una buena respuesta clínica de los anti-TNF- α ³⁴. Sin embargo, no existen trabajos en que se valore el efecto de estos fármacos sobre la progresión radiográfica de las EspAp no psoriásica. De hecho, si analizamos las últimas recomendaciones para el tratamiento de las EspA, tanto axiales como periféricas, publicadas por Smolen et al este mismo año³⁵, no existe ninguna recomendación que haga referencia a la progresión radiográfica.

Si nos centramos en la afectación periférica de la APs, todos los anti-TNF- α han demostrado frenar la progresión radiográfica en las formas periféricas^{28,29,33}.

Inhibición de la IL-17. Secukinumab ha demostrado eficacia sobre la progresión radiográfica en la APs en un período de 3 años de seguimiento³⁶⁻³⁹. Actualmente no hay datos sobre otras EspAp no psoriásicas.

Otros fármacos biológicos. Ustekinumab ha demostrado reducir la progresión radiográfica en la afectación periférica de la artritis psoriásica⁴⁰. No existen estudios en otro tipo de EspAp no psoriásicas.

Pequeñas moléculas (FAME sintéticos dirigidos). Apremilast ha demostrado eficacia clínica en manifestaciones periféricas en pacientes con APs, sin mostrar datos sobre la progresión radiográfica^{30,41}.

Existen datos sobre la eficacia clínica de otras moléculas sintéticas, como tofacitinib. Este fármaco aún no tiene indicación en la APs y no ha mostrado datos, hasta el momento, sobre progresión radiográfica⁴².

Conflicto de intereses

Los autores declaran que han recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo en forma de financiación directa de Novartis.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Importancia y papel actual de la imagen en las espondiloartritis», que ha sido patrocinado por Novartis.

Bibliografía

1. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008;58:649-56.
2. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:770-6.
3. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:23-8.
4. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler 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.
5. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1388-98.
6. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1455-61.
7. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol.* 1976;5:60-4.
8. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756-65.
9. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1623-9.
10. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler 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.
11. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, 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 randomized multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1438-43.
12. Gensler L, Lee M, Leach T, Brown M, Rahbar MH, Weisman M, et al. High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and tumor necrosis factor inhibitor use results in less radiographic progression in ankylosing spondylitis - a Longitudinal analysis [abstract]. In: *Rheumatol A*, ed. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; 2016.
13. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):CD004800.
14. Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, 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.
15. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1324-31.
16. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3063-70.

17. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, 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.
18. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1107-13.
19. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:710-5.
20. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2645-54.
21. Maas F, Arends S, Wink FR, Bos R, Bootsma H, Brouwer E, et al. Ankylosing spondylitis patients at risk of poor radiographic outcome show diminishing spinal radiographic progression during long-term treatment with TNF-alpha inhibitors. *PLoS One.* 2017;12:e0177231.
22. van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, Landewe RBM, Machado PM, Maksymowych WP, 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.
23. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, et al. Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;19.
24. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. 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.
25. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1475-80.
26. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, 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.
27. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:282-95.
28. Fernandez Sueiro JL, Juanola Roura X, Canete Crespillo J de D, Torre Alonso JC, Garcia de Vicuna R, Queiro Silva R, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin.* 2011;7:179-88.
29. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1422-30.
30. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, 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.
31. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325-9.
32. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:124-6.
33. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:319-26.
34. Carron P, Varkas G, Cypers H, Van Praet L, Elewaut D, Van den Bosch F. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPE study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1389-95.
35. Smolen JS, Schols M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:3-17.
36. van der Heijde D, Landewe RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, et al. Brief report: secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase iii study of active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1914-21.
37. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab for Long-term treatment of psoriatic arthritis: a two-year followup from a phase iii, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:347-55.
38. Mease P, van der Heijde D, Landewe R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:890-7.
39. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4:e000723.
40. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, 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.
41. Nash P, Ohson K, Walsh J, Delev N, Nguyen D, Teng L, 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.
42. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy.* 2017;9:1153-63.