

LIJEČENJE PSORIJATIČNOG ARTRITISA BIOLOŠKIM I CILJANIM SINTETSKIM LIJEKOVIMA

TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS WITH BIOLOGICAL AND TARGETED SYNTHETIC DRUGS

Branimir Anić, Ivan Padjen

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Padjen

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

tel.: +38512388330

faks: +38512388335

e-mail: ivan_padjen@yahoo.ca

Primljeno/Received: 5. 9. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 26. 9. 2017.

SAŽETAK

Terapijske opcije u psorijatičnom artritisu znatno su unaprijeđene u novom tisućljeću. Dolazak bioloških lijekova otvorio je vrata uspješnijem liječenju svih domena psorijatičnog artritisa, uključujući periferni i aksijalni artritis, daktilitis, entezitis, psorijazu i afekciju nokata. Usprkos napretku koji donosi uvođenje inhibitora TNF- α izostanak odgovora ACR20 u oko 40% bolesnika bio je jasan signal o potrebi traženja daljnjih terapijskih mogućnosti. Tri nova biološka lijeka – ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab, kao i novi ciljani sintetski niskomolekularni lijek – apremilast, odobreni su za liječenje psorijatičnog artritisa unatrag četiri godine. Time su mogućnosti liječenja psorijatičnog artritisa doživjele dodatno unaprijeđenje. U ovom tekstu pregledno su prikazane postojeće opcije liječenja psorijatičnog artritisa biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima te njihovo mjesto u aktualnim terapijskim preporukama.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – farmakoterapija; Čimbenik tumorske nekroze alfa – inhibitori i antagonisti; Ustekinumab – terapijska primjena; Monoklonska protutijela – terapijska primjena; Talidomid – analozi i derivati, terapijska primjena; Inhibitori fosfodiesteraze 4 – terapijska primjena; Biološki lijekovi – terapijska primjena

ABSTRACT

Treatment options in psoriatic arthritis have tremendously evolved in the new millennium. The advent of biological agents has opened the door to more successful treatment of all domains of psoriatic arthritis, including peripheral and axial arthritis, dactylitis, enthesitis, psoriasis, and nail disease. Despite the important step forward represented by the introduction of TNF- α inhibitors, the failure to achieve an ACR20 response in about 40% of patients was a clear signal that further therapeutic options should be sought. Three new biologicals – ustekinumab, secukinumab, and iksekizumab – as well as the novel targeted synthetic small-molecule agent apremilast have received approval for psoriatic arthritis within the last four years, expanding the therapeutic armamentarium. Herein, we provide an overview of the existing options for the treatment of psoriatic arthritis with biological and targeted synthetic drugs, as well as their role in the recent treatment recommendations.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – drug therapy; Tumor necrosis factor – alpha – antagonist and inhibitors; Ustekinumab – therapeutic use; Antibodies, monoclonal – therapeutic use; Thalidomide – analogs and derivatives, therapeutic use; Phosphodiesterase 4 inhibitors – therapeutic use; Biological products – therapeutic use

Uvod

Psorijatični artritis (PsA) upalna je reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondiloartritisa. Bolest je heterogena te se prezentira perifernim i aksijalnim

artritisom, daktilitisom, entezitisom, a vrlo često (u 85 – 90% bolesnika) i psorijatičnim promjenama kože i nokata (u daljnjem tekstu – domene bolesti). Iako je prije prevladavalo stajalište da je PsA bolest benignog

TABLICA 1. Biološki i ciljani sintetski lijekovi koji se rabe u liječenju psorijatičnog artritisa (prema referencijama br. 7 – 12)
 TABLE 1 Biological and targeted synthetic drugs used for the treatment of psoriatic arthritis (according to references No 7–12)

Lijek	Struktura	Ciljna molekula	Put primjene	Doza	Učestalost primjene
Infliksimumab	kimerično protutijelo (čovjek-miš)	TNF- α	iv.	5 mg/kg	tjedan 0, 2 i 6, potom svakih 8 tjedana
Adalimumab	humano protutijelo	TNF- α	sc.	40 mg	svaka 2 tjedna
Golimumab	humano protutijelo	TNF- α	sc.	50 mg	Mjesečno
Etanercept	humani rekombinantni receptor /Fc fuzijski protein	TNF- α i limfotoksin- α	sc.	50 mg	Tjedno
Certolizimumab pegol	Fab fragment humaniziranog protutijela vezan na PEG	TNF- α	sc.	400 mg	400 mg u tjednima 0, 2, 4, potom 400 mg na mjesec
Ustekinumab	humano protutijelo	interleukini 12 i 23	sc.	45 (90) mg	tjedan 0 i 4, potom svakih 12 tjedana
Sekukinumab	humano protutijelo	interleukin 17	sc.	300 mg	4 tjedna zaredom, potom mjesečno
Iksekizumab	humanizirano protutijelo	Interleukin 17	sc.	80 mg	prva doza 160 mg, potom 6 aplikacija (80 mg) svaka 2 tjedna, potom 80 mg svaka 4 tjedna
Apremilast	malena molekula	PDE 4	po.	30 mg	dva puta na dan

Kratice: PEG – polietilen-glikol; PDE – fosfodiesteraza; iv. – intravenski; sc. – potkožno; po. – peroralno

tijeka, riječ je o stanju koje uzrokuje destrukciju zglobova, narušava funkcionalni status (uzrokuje nesposobnost) i kvalitetu života te je povezano s povišenim rizikom od kardiovaskularnih komorbiditeta i smrtnosti. Rani početak liječenja smanjuje vjerojatnost neželjenih ishoda bolesti (1).

Pojedine domene bolesti različito reagiraju na dostupne terapijske opcije. Odabir liječenja često je determiniran najtežom manifestacijom bolesti, odnosno domenom u kojoj je klinička slika najizraženija (2). Pojava bioloških lijekova unaprijedila je kontrolu upalne aktivnosti u svim domenama bolesti. Time su otvorena vrata pokušaju definiranja kvantitativnih ciljeva liječenja prema načelu *treat to target* (u slobodnom prijevodu – liječenje prema zadanom cilju, op. aut.). Pri tome se terapijski cilj može kvantificirati na dva različita načina: kao jedinstvena kvantitativna mjera koja sjedinjuje aktivnost u svim domenama bolesti ili kao niz pojedinačnih kvantitativnih mjera od kojih se svaka odnosi jedino na aktivnost u pojedinoj domeni bolesti (3). Prvi koncept definicije cilja u skladu je s aktualnim preporukama EULAR-a za liječenje PsA, koje se temelje na jedinstvenom algoritmu odlučivanja (4). Drugi je u skladu s aktualnim preporukama istraživačke skupine GRAPPA (engl. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis*), koja je za svaku domenu bolesti razradila specifičan terapijski algoritam (5).

Usprkos djelomičnim konceptualnim razlikama u oba je slučaja preporučena primjena istih lijekova. Cilj ovog teksta jest dati pregled ciljanih lijekova (engl. *targeted agents*) koji se primjenjuju u liječenju PsA, uzimajući u obzir aktualne preporuke EULAR-a i skupine GRAPPA (4 – 6).

Biološki lijekovi

Za razliku od konvencionalnih temeljnih lijekova koji se rabe u liječenju PsA (nesteroidni antireumatici, NSAR; glukokortikoidi; konvencionalni temeljni lijekovi: metotreksat, leflunomid, sulfasalazin i ciklosporin A), biološki su lijekovi dokazano učinkoviti u liječenju svih domena bolesti te u zaustavljanju radiografske progresije. Nastup njihova djelovanja može se očekivati ubrzo nakon njihova uvođenja u terapiju (6). Rabe se u bolesnika u kojih nije postignut adekvatan terapijski odgovor na liječenje konvencionalnim lijekovima. U liječenju PsA rabe se inhibitori TNF- α , jedan inhibitor interleukina 12 i 23 (ustekinumab) te dva inhibitora interleukina 17 (sekukinumab i iksekizumab). Iako je riječ o lijeku koji inhibira ciljanu molekulu (engl. *targeted therapy*), apremilast je malena molekula proizvedena sintetskim putem (a ne biotehničkim metodama) te se stoga ne može smatrati biološkim lijekom. Pregled strukture i načina primjene navedenih lijekova prikazan je na tablici 1. (7 – 12).

Inhibitori TNF- α

Inhibitori TNF- α prvi su biološki lijekovi odobreni za liječenje PsA. Budući da je njihova učinkovitost superiorna onoj konvencionalnih lijekova, njihova je primjena prekretnica u liječenju PsA. Lijekovi iz skupine inhibitora TNF- α suprimiraju imunski odgovor posredovan stanicama Th1, čime smanjuju aktivnost bolesti u svim njezinim domenama. Povrh toga, inhibiraju radiografsku progresiju te poboljšavaju funkcionalni status i kvalitetu života u bolesnika sa PsA (6). Dokazan je i njihov doprinos sniženju rizika od nastupa neželjenih kardiovaskularnih događaja (13).

Prema aktualnim preporukama EULAR-a, inhibitori TNF- α indicirani su za liječenje perifernog artritisa u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na terapiju barem jednim konvencionalnim sintetskim temeljnim lijekom. Osim toga, indicirani su u bolesnika s aksijalnom bolešću i nedostatnim odgovorom na NSAR te u bolesnika s aktivnim daktilitisom i entezitisom s nedostatnim odgovorom na NSAR ili lokalne injekcije glukokortikoida (4). S druge strane, smjernice skupine GRAPPA uključuju i mogućnost ranijeg uvođenja inhibitora TNF- α (5).

Korisno je istaknuti da su inhibitori TNF- α odobreni i za liječenje drugih entiteta u sklopu spektra spondiloartritisa, uključujući ankilozantni spondilitis, psorijazu, anteriorni uveitis i upalnu bolest crijeva (8). U ovom kontekstu izdvajaju se i pozitivna iskustva u liječenju sindroma SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis), među kojima vrijedi istaknuti i iskustva našeg centra (14, 15).

Svih pet inhibitora TNF- α odobreno je za liječenje PsA: infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol. Osobitosti njihove kemijske strukture i načina primjene prikazane su na tablici 1. U metaanalizi pet randomiziranih kontroliranih studija utvrđena je njihova međusobno podjednaka učinkovitost (16). Iako konkomitantna primjena metotreksata ne povećava terapijsku učinkovitost inhibitora TNF- α , rezultati studije NOR-DMARD iz 2014. godine upućuju na to da istodobna primjena metotreksata pridonosi perzistenciji uzimanja lijeka, osobito u slučaju infliksimaba (17). Perzistencija uzimanja lijeka posebno je važna jer je sve donedavno inhibicija TNF- α bila posljednja terapijska opcija nakon iscrpljenja učinkovitosti konvencionalnih lijekova. S druge strane, unatoč znatnom napretku postignutom uvođenjem inhibitora TNF- α u algoritme liječenja, čak ni terapijski skroman odgovor ACR20 nije postignut u oko 40% bolesnika, što je jasan indikator potrebe za pronalaskom učinkovitijih terapijskih opcija (6). U slučaju neučinkovitosti jednog inhibitora TNF- α dostupne su mogućnosti zamjene (engl. *switch*) drugim lijekom iz iste skupine, biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja ili blokatorom fosfodiesteraze 4 (vidi daljnji tekst) (4, 5). Iako još nedostaju čvrsti dokazi, čini se da bi prelazak na biološki lijek drugog mehanizma djelovanja mogao biti superioran u odnosu prema prijelazu na drugi inhibitor TNF- α . Pri odabiru terapijske opcije potrebno je u obzir uzeti i fenotip bolesti te profil komorbiditeta (18).

Profil komorbiditeta važno je uzeti u obzir i prije samog početka uvođenja biološkog lijeka, što je razvidno iz preporuka Američkoga reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*) iz 2008. godine, koje uvođenje inhibitora TNF- α ozna-

čuju kontraindiciranim u ovim situacijama: akutna teška infekcija (bakterijska, virusna, gljivična), latentna infekcija prouzrokovana s *M. tuberculosis*, anamneza limfoproliferativne bolesti liječene unatrag pet godina, demijelinizirajuća bolest, akutna ili kronična infekcija virusom hepatitisa B ili C (u slučaju kronične: Child-Pughove klase B ili C) te srednje do teško izražena dekompenzacija srca (19).

Spomenute kontraindikacije usko su povezane s neželjenim događajima (engl. *adverse events*), odnosno nuspojavama zabilježenim u bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α . Neki od neželjenih događaja pripisuju se mehanizmu djelovanja i zajednički su za cijelu skupinu lijekova. Obuhvaćaju infekcije (s posebnim naglaskom na teške i oportunističke), maligne tumore (tumore kože i limfome), demijelinizirajuće poremećaje, hematološke poremećaje, kongestivno zatajenje srca, hepatotoksičnost, kožne promjene, indukciju protutijela specifičnih za lupus sa sindromom *lupus-like* ili bez njega, fibrozne ili granulomatozne promjene pluća, glomerulonefritis i neuropatiju. Druga skupina neželjenih događaja karakteristična je za pojedini lijek iz skupine te uključuje alergijske reakcije i imunogeničnost (7, 8). Inhibitori TNF- α za sada su jedina skupina bioloških lijekova čija je primjena dopuštena u trudnoći (barem u njezinu prvom dijelu). Čini se da je primjena etanercepta i certolizumab pegola sigurna tijekom cijelog trajanja trudnoće, što se može pripisati njihovu razmjerno manjem prolasku kroz placentu (20).

Ustekinumab

Ustekinumab je novi biološki lijek odobren za liječenje PsA i psorijaze. Prema strukturi je humano monoklonsko protutijelo koje se visokim afinitetom veže na p40 podjedinicu dvaju citokina: interleukina 12 i 23. Neutralizacijom tih dvaju citokina onemogućuje diferencijaciju naivnih limfocita (Th0) u stanice s ključnom patogenetskom ulogom u imunom odgovoru karakterističnom za PsA: Th1, Th17 i Th22 (9).

Ustekinumab učinkovito smanjuje aktivnost bolesti u svima njezinim domenama, unaprjeđuje funkcionalni status i kvalitetu života te inhibira radiografsku progresiju (21, 22). U aktualnim preporukama primjena ustekinumaba savjetuje se kao alternativa inhibitorima TNF- α u slučaju njihove kontraindiciranosti, nepodnošenja ili, pak, neučinkovitosti (4, 5). Lijek se primjenjuje u obliku potkožne injekcije u dozi od 45 ili 90 mg (ovisno o tjelesnoj masi) svakih 12 tjedana, s time da se prve dvije injekcije apliciraju u razmaku od četiri tjedna.

Dosadašnja iskustva upućuju na to da je ustekinumab razmjerno siguran lijek s profilom toksičnosti sličnim profilu inhibitora TNF- α i ostalih bioloških lijekova upotrijebljenih u liječenju psorijaze (9).

Inhibitori interleukina 17

Sekukinumab je novi biološki lijek odobren za liječenje PsA, psorijaze i ankilozantnog spondilitisa. Prema strukturi je humano monoklonsko protutijelo koje visokim afinitetom veže i neutralizira interleukin 17A, inhibirajući tako imunوسي odgovor posredovan limfocitima Th17. U bolesnika sa PsA dokazan je učinak lijeka na poboljšanje simptoma i znakova u svim domenama bolesti, redukciju upalne aktivnosti, unaprjeđenje funkcionalnog statusa i kvalitete života te inhibiciju radiografske progresije (10). U aktualnim preporukama primjena sekukinumaba savjetuje se u istom kontekstu kao i primjena ustekinumaba (4, 5). Sekukinumab se primjenjuje kao potkožna injekcija u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, s time da se prve četiri injekcije apliciraju u razmaku od po tjedan dana. Ako je sekukinumab lijek prve linije biološke terapije, može se pokušati primjena u dozi od 150 mg.

Dosadašnji podaci iz kliničkih studija upućuju na to da je sigurnosni profil sekukinumaba sličan profilu zabilježenom u bolesnika liječenih drugim biološkim lijekovima. Učestalost infekcija u bolesnika liječenih sekukinumabom češća je u odnosu prema bolesnicima liječenima placebo: pri tome su najčešće zabilježeni nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih putova, a potrebno je istaknuti i slučajeve blage do srednje teške kandidijaze koja se povukla na peroralno liječenje. U nekoliko je bolesnika zabilježena neutropenija (stupnja 2 – 3), ali bez povišenog rizika od razvoja infekcije (23).

Iksekizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje veže i neutralizira IL-17A. Mehanizam djelovanja, učinkovitost i sigurnosni profil slični su sekukinumabu (12). Očekuje se skora dostupnost lijeka na hrvatskom tržištu.

Unatoč prihvatljivomu sigurnosnom profilu ustekinumaba, sekukinumaba i iksekizumaba ipak vrijedi istaknuti da je riječ o novim lijekovima za koje su podaci o sigurnosti dostupni u prvom redu iz randomiziranih kliničkih studija. Takve studije prema definiciji nemaju dostatnu snagu za identifikaciju rijetkih, a potencijalno ozbiljnih neželjenih događaja, odnosno nuspojava. Za potpuniju informaciju o sigurnosnim rizicima vezanima uz primjenu ovih dvaju lijekova u bolesnika sa PsA i ostalim indikacijama potrebno je pričekati i pratiti rezultate farmakovigilancije, odnosno dugotrajnijeg praćenja bolesnika u opservacijskim studijama i registrima (24).

Ciljani sintetski lijek – apremilast

Apremilast je novi sintetski lijek odobren za liječenje PsA i psorijaze. Primjenjuje se oralno u dozi od 30 mg dva puta na dan. Riječ je o malenoj molekuli (molarna masa 460 g/mol) koja blokira katalitičko mjesto fosfodiesteraze 4, unutarstaničnog enzima zaslužnog za razgradnju cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP).

Posljedično povećanje količine unutarstaničnog cAMP-a dovodi do modulacije imunosti odgovora u stanicama bijele loze (između ostaloga i u limfocitima T, u kojima dolazi do smanjenja proizvodnje interleukina 17) i keratinocitima (25).

U bolesnika sa PsA dokazana je učinkovitost lijeka u smanjenju simptoma i znakova te upalne aktivnosti perifernog artritisa, entezitisa i afekcije kože. Nadalje, lijek unaprjeđuje funkcionalni status bolesnika (11). U aktualnim preporukama njegova se primjena savjetuje kod bolesnika u kojih terapijski cilj nije postignut primjenom konvencionalnih temeljnih lijekova, a u kojih primjena bioloških lijekova nije primjerena (primjerice, zbog anamneze infekcija i prije spomenutih komorbiditeta) ili se, pak, nije pokazala učinkovitom (4, 5). Pri tome vrijedi istaknuti da između ustekinumaba, sekukinumaba i apremilasta indirektnom usporedbom nije utvrđena razlika u vjerojatnosti postizanja odgovora ACR20 u bolesnika prije liječenih inhibitorima TNF- α (26). Za razliku od bioloških lijekova, za apremilast nema dokaza o utjecaju na radiografsku progresiju (5). Taj nedostatak, ali i visoku cijenu lijeka (koja je tek nešto niža od cijene bioloških lijekova) treba uzeti u obzir prije nego što se apremilast propiše samo zbog nesklonosti bolesnika primjeni parenteralnih lijekova (4, 11). Isto tako, broj metotreksat-naivnih bolesnika koje je potrebno liječiti (engl. *number needed to treat* – NNT) da bi se u jednog bolesnika postigao odgovor ACR20 iznosi 2,63 za adalimumab, 6,69 za apremilast i 8,31 za metotreksat (11, 27).

Prednost apremilasta razmjerno je povoljan sigurnosni profil zbog kojega u bolesnika nisu nužne rutinske laboratorijske kontrole samo radi praćenja nuspojava. Najčešći neželjeni događaji uključuju mučninu, glavobolju, proljev i depresivne epizode, a manji gubitak tjelesne težine zabilježen u bolesnika liječenih apremilastom može biti čak i koristan s obzirom na to da je metabolički sindrom jedno od najvažnijih komorbidnih stanja u bolesnika sa PsA (25, 28).

Zaključak

Razvoj ciljane terapije omogućio je velik napredak u liječenju PsA, i to prvi put svih aspekata (domena) bolesti. Unatoč znatnom koraku naprijed koji je značilo uvođenje inhibitora TNF- α u liječenje PsA ubrzo smo postali svjedoci da 40% bolesnika ne postiže ni minimalnu razinu terapijskog odgovora koju donosi ACR20. Zbog toga je uvođenje novijih ciljanih lijekova unatrag nekoliko godina sljedeći važan korak naprijed koji znači terapijsku alternativu bolesnicima s nedostatnim odgovorom na inhibitore TNF- α ili njihovim nepodnošenjem. Odobrenjem apremilasta uvedena je ciljana sintetska terapija i u PsA, a reaktualizirana je rasprava o procjeni odnosa cijene i

učinkovitosti lijeka prilikom donošenja odluke o izboru lijeka.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:65–70.
- FitzGerald O, Elmamoun M. Psoriatic Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017, pp. 1285–308.
- Smolen JS, Schöls 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*. 2017 Jul 6. [Epub ahead of print].
- 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.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060–71.
- Gladman DD, Chandran V. Management of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2015, pp. 1008–13.
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Anti-cytokine Therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017, pp. 999–1019.
- Taylor P. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2015, pp. 492–510.
- Chandler DJ, Bewley A. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7:111–21.
- Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016;3:5–29.
- Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:45–53.
- Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1–9.
- Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480–9.
- Anić B, Padjen I, Mayer M, Bosnić D, Cerovec M. Clinical features of the SAPHO syndrome and their role in choosing the therapeutic approach: report of four patients and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22:180–8.
- Anić B, Padjen I, Barešić M, Težak S. The lobster sign in SAPHO syndrome: unusually extensive osteitis of the anterior chest wall partially responsive to infliximab. *Rheumatol Int*. 2014;34:281–2.
- Goulabchand R, Mouterde G, Barnette T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:414–9.
- Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg ÅS, Rødevand E, 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.
- Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47:29–37.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762–84.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:795–810.
- Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1984–8.
- 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.
- Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2069–80.
- Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials*. 2012;13:138.
- Schett G. Apremilast in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S98–100.
- Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1795–803.
- Betts KA, Griffith J, Friedman A, Zhou ZY, Signorovitch JE, Ganguli A. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:721–9.
- Cohen S. Novel Intra-cellular Targeting Agents in Rheumatic Disease. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017, pp. 1044–60.