

## artículo original

# Patrones de tratamiento, sobrevida y efectividad a largo plazo de agentes biológicos en pacientes con Artritis Psoriásica

M. Fornaro<sup>1</sup>, F. Dal Pra<sup>1</sup>, E.E. Schneeberger<sup>1</sup>, O. Cerda<sup>1</sup>, M. Landi<sup>1</sup>, M.A. Correa<sup>1</sup>, R. García Salinas<sup>2</sup>, S. Magri<sup>2</sup>, R. Sueldo<sup>3</sup>, M. J. Santa Cruz<sup>4</sup>, E. Buschiazzi<sup>5</sup>, G. Citera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA, Argentina. <sup>2</sup>Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Hospital Padilla, Tucumán, Argentina. <sup>4</sup>Hospital Tornú, CABA, Argentina. <sup>5</sup>Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina.

## RESUMEN

## Palabras clave:

patrones de tratamiento, sobrevida, efectividad, agentes biológicos, artritis psoriásica.

**Objetivos:** Evaluar los patrones de tratamiento de las DME-b (Drogas Modificadoras de la Enfermedad-biológicas), su sobrevida acumulada y su eficacia a largo plazo en pacientes con Artritis Psoriásica (APs) utilizando el índice LUNDEX.

**Materiales y métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de APs que hayan iniciado tratamiento con DME-b. Se recolectaron datos sociodemográficos y clínicos. Se consignaron fechas de inicio de DME-b, tratamiento concomitante, suspensión o cambio de tratamiento, y razones de suspensión. La respuesta terapéutica se definió acorde a MDA (*Minimal Disease Activity*), a los 6, 12 meses y anualmente a partir del inicio de DME-b. **Análisis estadístico:** Test de Student y Chi<sup>2</sup>. Curvas de Kaplan Meier y Log Rank. Análisis de regresión de Cox.

**Resultados:** Se incluyeron 72 pacientes con APs, 39 (54,2%) de sexo masculino. La edad mediana fue de 54,5 años (RIC 45-61) y el tiempo mediano de evolución de la enfermedad de 11 años (RIC 6-15). 71,2% (n=42) presentaron comorbilidades. El primer DME-b fue en orden decreciente de frecuencia: Adalimumab (45,8%), Etanercept (36,1%), Certolizumab (5,6%), Infliximab (4,2%), Ustekinumab (4,2%), Abatacept (2,7%) y Golimumab (1,4%). 15 pacientes (25,4%) recibieron DME-b en monoterapia. La sobrevida media fue de 82 meses (DE±7,4). El LUNDEX del primer biológico fue 24,7% a los 6 meses y 44,3% al año. La sobrevida media de Adalimumab fue de 90 meses (DE±10,4) y de Etanercept 79 meses (DE±12). Los pacientes añosos presentaron menor sobrevida de la droga [≥55 años:  $\bar{x}$  59,8 (DE±10,5) vs <55 años:  $\bar{x}$  101,2 (DE±9,7), p=0,006]. Luego de ajustar por diferentes confundidores, la edad ≥55 años se mantuvo significativamente a menor sobrevida [HR=1,064 (IC=1,01-1,11) p=0,005]. El LUNDEX fue menor en obesos vs no obesos (16% vs 66% al año, p=0,89; 10,5 vs 74,9% a los 2 años, p=0,011 y 5,9 vs 81,8% a los 3 años, p=0,005).

**Conclusiones:** La sobrevida promedio del primer DME-b fue de 6,8 años. La única variable asociada a menor sobrevida fue la mayor edad.

## ABSTRACT

## Key words:

patterns of treatment, survival effectiveness, biological agents, psoriatic arthritis.

**Objectives:** To evaluate the treatment patterns of DME-b (Disease-Modifying Drugs-biological), their accumulated survival and their long-term efficacy in patients with psoriatic arthritis (PsA) using the LUNDEX index.

**Materials and methods:** Retrospective multicentre study. We included patients diagnosed with PsA who started treatment with DME-b. Sociodemographic and clinical data were collected. BMI-D start dates, concomitant treatment, suspension or change of treatment, and reasons for suspension were recorded. The therapeutic response was defined according to MDA (Minimal Disease Activity), at 6, 12 months and annually from the beginning of DME-b. Statistical analysis: Student test and Chi<sup>2</sup>. Curves of Kaplan Meier and Log Rank. Cox regression analysis.

**Results:** We included 72 patients with PsA, 39 (54.2%) male. The median age was 54.5 years (IQR 45-61) and the median time of evolution of the disease was 11 years (IQR 6-15). 71.2% (n=42) presented comorbidities. The first DME-b was in decreasing order of frequency: Adalimumab (45.8%), Etanercept (36.1%), Certolizumab (5.6%), Infliximab (4.2%), Ustekinumab (4.2%), Abatacept (2.7%) and Golimumab (1.4%). 15 patients (25.4%) received DME-b monotherapy. The mean survival was 82 months (SD±7.4). The LUNDEX of the first biological was 24.7% at 6 months and 44.3% per year. The mean survival of Adalimumab was 90 months (SD±10.4) and Etanercept 79 months (SD±12). Older patients had a lower survival of the drug [≥55 years:  $\bar{X}$  59.8 (SD±10.5) vs <55 years:  $\bar{X}$  101.2 (SD±9.7), p=0.006]. After adjusting for different confounders, age ≥55 years was significantly maintained at lower survival [HR=1.064 (CI=1.01-1.11) p=0.005]. The LUNDEX was lower in obese vs. non-obese (16% vs. 66% per year, p=0.89, 10.5 vs 74.9% at 2 years, p=0.011 and 5.9 vs 81.8% at 3 years, p=0.005).

**Conclusions:** The average survival of the first DME-b was 6.8 years. The only variable associated with lower survival was the older age.

Correspondencia

E-mail: marinafornaro@hotmail.com

## Introducción

La Artritis Psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea asociada a daño osteoarticular, artritis, entesitis y dactilitis, habitualmente asociada a psoriasis<sup>1,2</sup>. Esta enfermedad genera un importante deterioro en la calidad de vida, debido principalmente a discapacidad funcional, con consecuente pérdida de la productividad laboral<sup>3</sup>. La introducción de DME-b (Drogas Modificadoras de la Enfermedad-biológicas) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de esta enfermedad. Numerosos ensayos clínicos, randomizados y controlados, demuestran su efectividad, aunque presentan algunas limitaciones en términos de validez externa, debido a criterios de inclusión estrictos y seguimiento de relativa corta duración, careciendo de información sobre la sobrevida de estos agentes y la adherencia a su tratamiento en pacientes de la vida real<sup>4</sup>. En varios países como Dinamarca, Noruega, Suecia, Finlandia, España y Reino Unido se han desarrollado registros de pacientes en tratamiento con DME-b. Muchos de ellos han evaluado la sobrevida a largo plazo de DME-b<sup>5-13</sup>. El registro danés DANBIO no mostró diferencias en la sobrevida entre Etanercept, Adalimumab e Infliximab luego de 8 años de seguimiento, y tanto el sexo masculino, el tratamiento concomitante con metotrexato, así como niveles elevados de PCR presentaron mayor sobrevida de la droga<sup>5</sup>. En el registro de SSATG (Southern Sweden Arthritis Treatment Group) tampoco hubo diferencias significativas entre los diferentes

inhibidores del TNF $\alpha$ , aunque Etanercept presentó 50% menor posibilidad de discontinuar el tratamiento vs Infliximab, sin diferencias con Adalimumab<sup>6</sup>. Un estudio observacional de Saougou y cols. reportó eficacia similar entre los agentes anti-TNF $\alpha$  con una tasa de mayor persistencia para Etanercept<sup>14</sup>. Un estudio de Favalli y cols. observó que la tasa de persistencia de Etanercept fue mayor en comparación con Adalimumab e Infliximab, manteniéndose esta tendencia luego de 3, 5 y 8 años de tratamiento<sup>15</sup>. En el registro finlandés ROB-FIN (National Register for Biologic Treatment in Finland), se observó mayor sobrevida para Adalimumab comparada con Infliximab, mientras que no hubo diferencias entre Etanercept y Golimumab, y el tratamiento concomitante con DME-c (convencionales) no afectó la misma<sup>9</sup>. Otro estudio en pacientes con APs mostró una tasa de sobrevida a 4 años para DME-b de 36,8 meses<sup>16</sup>.

Para nuestro conocimiento, no existen estudios en nuestro país que hayan estimado la sobrevida de los agentes biológicos en pacientes con APs. Por este motivo, nos propusimos evaluar los patrones de tratamiento y agentes biológicos en pacientes con APs, determinar la sobrevida del 1° DME-b, las causas de discontinuación e investigar las variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas asociadas a la sobrevida.

## Material y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo (estudio

PATTERNS-APs), se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años de edad con diagnóstico de APs según criterios CASPAR<sup>17</sup>, que hubieran iniciado tratamiento con DME-b durante el curso de su enfermedad. Se consignaron datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil, escolaridad, ocupación, cobertura social), tiempo de evolución, forma clínica de la APs (oligoarticular, poliarticular o mixta), y presencia de comorbilidades. Se recabaron datos de tratamientos previos y al inicio del DME-b, uso concomitante de esteroides y DME-c, número de DME-b utilizados, fecha de inicio y finalización de estos tratamientos biológicos, y causas de suspensión. Además, se recolectaron datos basales, en el momento previo al inicio del tratamiento con el 1° DME-b, a los 6 meses de tratamiento y luego anualmente. Se registró talla (cm) y peso (kg) y se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC). La actividad de la enfermedad se midió mediante el recuento de 66 articulaciones tumefactas y 68 dolorosas<sup>18</sup>, la evaluación del dolor y de la actividad de la enfermedad por el paciente y el médico por medio de EVN (Escala Visual Numérica)<sup>19</sup>. Se registraron los reactantes de fase aguda (ERS -mm/h- y PCR -mg%-). Se consideró MDA (Minimal Disease Activity)<sup>20</sup> como criterio de respuesta al tratamiento a partir del inicio de cada DME-b. Para poder evaluar en conjunto la sobrevida y eficacia de la droga se utilizó el índice LUNDEX<sup>21</sup>, el cual se calcula mediante la proporción de pacientes que continuaron con una DME-b determinada multiplicado por la proporción de pacientes que reunieron criterios MDA en el mismo tiempo.

#### Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentaje, y las continuas como medias o medianas con sus correspondientes medidas de dispersión. Las variables categóricas fueron comparadas por el test de  $\chi^2$  y las continuas por test de Student o Mann Whitney según su distribución. La sobrevida acumulada de la droga se analizó por curvas de

Kaplan Meier y las comparaciones por test de Log Rank. Las variables asociadas a la sobrevida de los DME-b se analizaron por análisis de regresión de Cox utilizando la sobrevida como variable de tiempo, la permanencia de la droga como variable dependiente y diferentes factores demográficos, clínicos o terapéuticos como variables independientes. Los datos fueron analizados por paciente y por tratamiento. Los datos perdidos hasta un 15% se manejaron por imputación de datos, realizándose interpolación lineal. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 21.

## Resultados

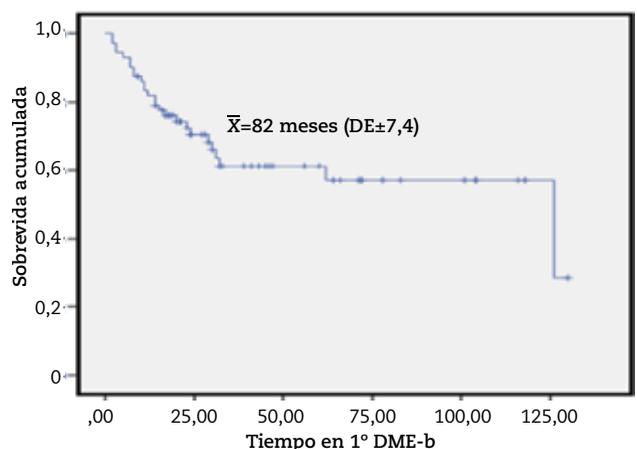
Se incluyeron 72 pacientes con APs, 39 (54,2%) varones con una edad mediana de 54,5 años (RIC 45-61) y un tiempo mediano de evolución de la enfermedad de 11 años (RIC 6-15). 51 (71,2%) pacientes presentaron comorbilidades y 29 (40,3%) pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$ . El resto de las características sociodemográficas y clínicas se describen en la Tabla 1. En cuanto a la distribución del 1° DME-b recibido, 33 pacientes recibieron Adalimumab (45,8%), 26 pacientes Etanercept (36,1%), 4 Certolizumab (5,6%), 3 Infliximab (4,2%), 3 Ustekinumab (4,2%), 2 Abatacept (2,7%) y 1 Golimumab (1,4%). 15 pacientes (25,4%) recibieron DME-b en monoterapia. En cuanto a la medicación concomitante: 47 (79,7%) pacientes recibieron AINE (Antiinflamatorios no esteroideos), 15 (25,4%) prednisona en dosis  $\leq 10$  mg/día y 44 pacientes recibían DME-c: 36 (61%) Metotrexato, 7 (11,9%) Leflunomida y 1 (1,7%) Sulfasalazina. Sólo 1 paciente recibió tratamiento combinado de Metotrexato y Leflunomida. El promedio de sobrevida del 1° DME-b fue de 82 meses ( $DE \pm 7,4$ ) (Figura 1), y la sobrevida de los dos agentes biológicos más utilizados fue: para Adalimumab media de 90 meses

**Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas en pacientes con APs.**

Variables	n=72
Sexo masculino n (%)	39 (54,2)
Edad (años) m (RIC)	54,5 (45-61)
Tiempo de evolución de APs (años) m (RIC)	11 (6-15)
Comorbilidades n (%)	51 (71,2)
Tabaquismo n (%)	22 (30,6)
Desocupación n (%)	21 (29,5)
IMC $\geq 30$ n (%)	29 (40,3)
<b>Tratamientos previos</b>	
AINE n (%)	66 (91,5)
Metotrexato n (%)	67 (93,2)
Leflunomida n (%)	19 (27,1)
Sulfasalazina n (%)	11 (15,3)
Prednisona $< 10$ mg/día n (%)	34 (47,5)
Prednisona $\geq 10$ mg/día n (%)	13 (18,6)
Tratamiento combinado n (%)	14 (20,3)

APs: Artritis Psoriásica; IMC: índice de masa corporal; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

**Figura 1. Sobrevida de 1° DME-b en pacientes con APs.**



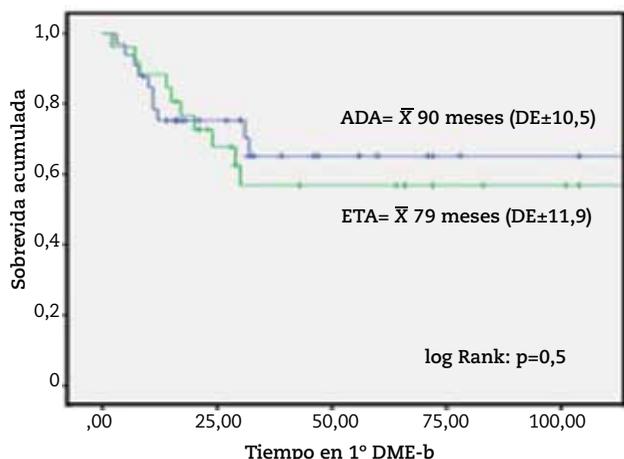
DME-b: Drogas Modificadoras de la Enfermedad-biológicas;  $\bar{X}$ : media; DE: desvío estándar.

**Tabla 2. Comparación de variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas entre pacientes que continuaron y pacientes que discontinuaron el 1° DME-b.**

Variables	Discontinuación de 1° DME-b		p
	SÍ n (%)	NO n (%)	
Sexo masculino	14 (42,4)	19 (57,6)	NS
Edad <55 años	7 (21,9)	25 (78,1)	0,017
Tiempo de evolución de APs	21 (35,5)	38 (64,4)	NS
Tabaquismo	13 (68,4)	25 (62,5)	NS
Escolaridad >8 años	20 (35)	37 (64,9)	NS
Comorbilidades	16 (38,1)	26 (61,9)	NS
Monoterapia con 1° DME-b	4 (26,7)	11 (73,3)	NS
Metotrexato concomitante	13 (36,1)	23 (63,9)	NS

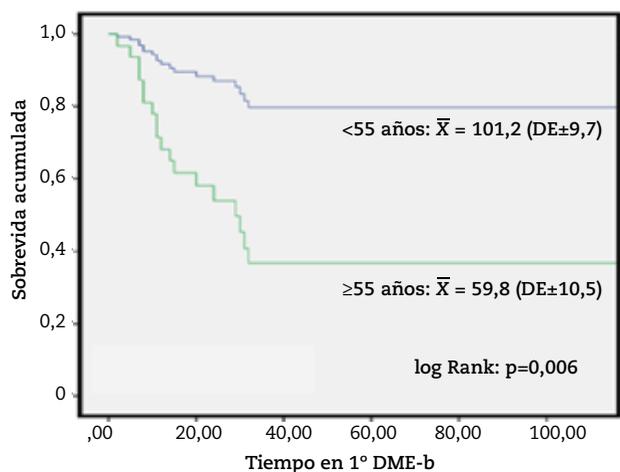
DME-b: Drogas Modificadoras de la Enfermedad-biológicas.

**Figura 2. Sobrevida de Adalimumab y Etanercept en pacientes con APs.**



ADA: Adalimumab; ETA: Etanercept;  $\bar{X}$ : Media; DE: desvío estándar; DME-b: Drogas Modificadoras de la Enfermedad-biológicas.

**Figura 3. Sobrevida de 1° DME-b según edad de los pacientes con APs.**



DME-b: Drogas Modificadoras de la Enfermedad-biológicas;  $\bar{X}$ : Media; DE: desvío estándar.

(DE±10,5) y para Etanercept de 79 meses (DE±11,9) (Figura 2). 26 (36,1%) pacientes suspendieron el 1° DME-b. Las causas de suspensión fueron en orden decreciente de frecuencia: ineficacia (38,4%), falta de provisión (23%), eventos adversos (23%) y decisión del paciente (15,3%). Entre los eventos adversos: 50% de los pacientes presentaron infecciones, 33,3% alergias y 16,6% reacción en el sitio de inyección. En relación con la respuesta al tratamiento, el 26,6% (17/64 pacientes) de los pacientes alcanzó MDA a los 6 meses, 54,2% (26/48 pacientes) al año y 54,8% (17/31 pacientes) a los 2 años. Debido a que los DME-b más utilizados fueron Adalimumab y Etanercept, sólo se analizaron las variables asociadas a la discontinuación de estos dos agentes, y encontramos que aquellos pacientes ≥55 años de edad, presentaron una sobrevida del 1° DME-b significativamente menor que aquellos pacientes más jóvenes [  $\bar{X}$  59,8 (DE±10,5) versus 101,2 (DE±9,7), p=0,006] (Tabla 2 y Figura 3). El LUNDEX del 1° DME-b fue de 24,7% a los 6 meses y 44,3% al año. En el análisis de regresión de Cox, luego de ajustar por las diferentes variables confundidoras, la edad de los pacientes ≥55 años se mantuvo asociada a menor sobrevida de la droga [HR=1,064 (IC 95%=1,01-1,11), p=0,005]. Cuando analizamos la sobrevida del 1° DME-b acorde al IMC, observamos que los pacientes obesos (IMC ≥30) presentaron una tendencia de sobrevida del 1° DME-b menor que los pacientes no obesos [  $\bar{X}$  59,8 (DE±8,8) versus  $\bar{X}$  90,9 (DE±9,08), respectivamente, p=0,2]. El LUNDEX fue menor en pacientes obesos con respecto a los pacientes no obesos: 16% vs 66% al año (p=0,89), 10,5% vs 74,9% a los 2 años (p=0,011) y 5,9% vs 81,8% a los 3 años (p=0,005).

## Discusión

Nuestros resultados muestran una sobrevida promedio de la terapia biológica de aproximadamente 7 años en los pacientes con APs, siendo el Adalimumab, el agente que mostró una sobrevida mayor. La única variable asociada a menor sobrevida fue la edad de los pacientes ≥55 años. El IMC de los pacientes ≥30, solamente mostró una tendencia a menor sobrevida. Sin embargo, el LUNDEX fue significativamente menor en los pacientes obesos. En nuestro estudio, Adalimumab fue el 1° DME-b más frecuentemente utilizado, dato que coincide con los registros DANBIO y ROB-FIN<sup>5,9</sup>. Según nuestros resultados, Adalimumab presentó mayor sobrevida en comparación con Etanercept y esto difiere de otros estudios, en los cuales Etanercept fue el agente anti-TNF $\alpha$  con mayor sobrevida<sup>14,15,16</sup>. En el registro finlandés, la sobrevida de Adalimumab solamente fue superior a Infliximab, mientras que no difirió con las sobrevidas de Etanercept y Golimumab<sup>9</sup>. Similarmente al registro DANBIO, en nuestro estudio la principal causa de discontinuación de la droga fue la falta de eficacia<sup>5</sup>. Un dato probablemente no observado en otros estudios en países desarrollados es que nuestra segunda causa más frecuente de discontinuación fue la falta de provisión. Esta es una situación desafortunada, que obedece en general a irregularidades por parte del organismo proveedor de la medicación y por esta razón varios pacientes no pueden tener continuidad en el tratamiento indicado, debido a causa ajena a su voluntad.

Algunos estudios han observado que el uso concomitante de DME-c en pacientes tratados con agentes anti-TNF $\alpha$  favorece la supervivencia de los mismos. El registro danés demostró que la ausencia de metotrexato concomitante al tratamiento con DME-b se asoció con menor sobrevida de la droga<sup>5</sup>. También, en el registro sueco se evidenciaron los mismos resultados, determinando que el uso concomitante de DME-c paradójicamente decrementaba la frecuencia de eventos adversos<sup>6</sup>. En un estudio italiano, donde evaluaron el tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$  a 8 años, encontraron que el uso de metotrexato se asoció a menor riesgo de discontinuación de la droga<sup>15</sup>. En nuestro estudio, el uso de DME-c no mostró influencia alguna sobre la sobrevida de los agentes biológicos. A diferencia de otros estudios, encontramos que los pacientes  $\geq 55$  años de edad presentaron una sobrevida de los inhibidores del TNF $\alpha$  significativamente menor. En el registro DANBIO, los pacientes más jóvenes presentaron mejor respuesta al tratamiento, pero no mayor sobrevida<sup>5</sup>. Según el registro BIOBADASER, que evaluó pacientes con Espondiloartritis, incluyendo 570 pacientes con APs, encontraron que tenían más riesgo de discontinuar el tratamiento con DME-b los pacientes  $>60$  años (HR=1,21), el sexo femenino y el tratamiento con Infiximab<sup>12</sup>. Los resultados de nuestro estudio podrían deberse a que los pacientes de mayor edad presentan generalmente mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor número de comorbilidades y de fármacos concomitantes, y mayor riesgo de padecer infecciones y discapacidad funcional, situación que podría conllevar a una menor sobrevida de la droga. Si bien los pacientes obesos (IMC  $\geq 30$ ) presentaron una tendencia a menor sobrevida de DME-b en el análisis univariado, el LUNDEX fue significativamente menor en los obesos a partir del 2º año de tratamiento. Estos resultados coinciden con el registro CORRONA, en el cual un IMC alto fue predictor significativo de menor persistencia de la droga<sup>22</sup>.

El LUNDEX del 1º DME-b fue de 24,7% y 44,3% a los 6 meses y al año respectivamente. En el registro finlandés (ROB-FIN), el LUNDEX del primer anti-TNF utilizando ACR50 como respuesta al tratamiento fue de 22% a los 6 meses y 23% al año. También evaluaron el LUNDEX de acuerdo con la remisión por DAS28 siendo de 44% y 40% a los 6 meses y a los 12 meses, respectivamente<sup>9</sup>. En el registro de Suecia, donde se evaluó el LUNDEX (ACR50) en pacientes que switchearon a un segundo o tercer anti-TNF, éste disminuyó de 21% en el 1º switch a 14% para los que switchearon por 2º vez<sup>23</sup>.

Este estudio presenta algunas limitaciones; en primer lugar, el número de pacientes incluidos es relativamente pequeño; en segundo lugar, algunos agentes biológicos se administraban en un bajo porcentaje de pacientes dificultando su análisis por separado y, por último, se trata de una cohorte retrospectiva, motivo por el cual algunos datos podrían estar condicionados por el sesgo.

La variable utilizada para estimar la respuesta al tratamiento fue MDA, esto difiere de la mayoría de los estudios en los cuales consideran los criterios de respuesta ACR. Nosotros decidimos utilizar esta medida de desenlace ya que es una herramienta sencilla y accesible que permite considerar tanto las manifestaciones articulares como las extraarticulares de la enfermedad.

Una de las fortalezas de este estudio es que, según nuestro conocimiento, es el primero en nuestro país en brindar información acerca de la sobrevida del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con APs. Otra ventaja es que la información obtenida proviene de pacientes pertenecientes a diferentes centros de salud, tanto de hospitales públicos como de centros privados, lo cual nos permite cubrir un espectro socioeconómico amplio, dada la amplia variedad de accesibilidad a la medicación en nuestro sistema de salud. Una ventaja adicional fue el uso del índice LUNDEX que permite evaluar en forma conjunta la eficacia y la sobrevida de la droga.

Concluimos que, la sobrevida promedio del primer DME-b fue de 6,8 años. Los pacientes con APs más añosos presentan significativamente menor sobrevida de la terapia biológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoeconomics and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun* 2010;34(3):314-21.
2. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(5):377-88.
3. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 national psoriasis foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3):280-4.
4. 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(3):319-26.
5. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):382-90.
6. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(3):364-9.
7. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R52.
8. Virkki LM, Sumathikutty BC, Aarnio M, Valleala H, Heikkilä R, Kauppi M, et al. Biological therapy for psoriatic arthritis in clinical practice: outcomes up to 2 years. *J Rheumatol* 2010;37(11):2362-8.
9. Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, Parmanne P, Karjalainen A, Varjolahti-Lehtinen T, et al. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46(6):732-9.
10. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E,

- Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care Res* 2008;59(2):234-40.
11. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DP, Noyce PR, Hyrich KL. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register: reply. *Rheumatology* 2010;49(4):697-705.
  12. Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritides better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R72.
  13. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rodevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1840-4.
  14. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(5):398-406.
  15. Favalli EJ, Selmi C, Becciolini A, Biggioggero M, Ariani A, Santilli D, et al. Eight-year retention rate of first-line tumor necrosis factor inhibitors in spondyloarthritis: a multi-center retrospective analysis. *Arthritis Care Res* 2017;69(6):867-74.
  16. Iannone F, Lopriore S, Bucci R, Lopalco G, Chiala A, Cantarini L, et al. Long-term clinical outcomes in 420 patients with psoriatic arthritis taking anti-tumor necrosis factor drugs in real-world settings. *J Rheumatol* 2016;43(5):911-7.
  17. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
  18. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):24-35.
  19. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007 May;34(5):1167-70.
  20. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):48-53.
  21. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2):600-6.
  22. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, Li G, Kremer JM, Greenberg JD. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open* 2015;1(1):e000181.
  23. Kristensen LE, Lie E, Jacobsson LT, Christensen R, Mease PJ, Bliddal H, Geborek P. Effectiveness and Feasibility Associated with Switching to a Second or Third TNF Inhibitor in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort study from Southern Sweden. *J Rheumatol* 2016;43(1):81-7.