The background features several circular, textured patterns in shades of brown and grey, scattered across the white page. Two horizontal bars are positioned above and below the text: a thin dark red line above and a thicker grey line below.

# Axiale Spondyloarthritis

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) gehört mit der Psoriasis-Arthritis, der reaktiven Arthritis, der Arthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und der undifferenzierten peripheren Arthritis zur heterogenen Gruppe der Spondyloarthritiden [1]. Mit einer Prävalenz von rund 1 % gehört die axSpA zu den häufigsten rheumatologischen Erkrankungen, wobei die Prävalenz gemeinsam mit der Prävalenz einer HLA-B27-Positivität in verschiedenen Populationen schwankt (zwischen 0,01 % in Japan und 2,5 % bei indigenen Einwohnern der Arktis) [2]. Neben dem Hauptsymptom eines chronisch-entzündlichen Rückenschmerzes, einhergehend mit einer eingeschränkten spinalen Beweglichkeit, können Patienten periphere Manifestationen wie Arthritis, Daktylitis oder Enthesitis zeigen. Neben diesen muskuloskelettalen Symptomen sind häufig auch extraartikuläre Manifestationen vorhanden, wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis und Uveitis.

Das aktuelle Konzept sieht die axSpA als eine chronisch-entzündliche Erkrankung, deren Frühform ohne definitive Sakroiliitis im konventionellen Röntgen des Beckens als nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA) bezeichnet wird. Diese kann im Laufe der Zeit in eine sogenannte ankylosierende Spondylitis (AS, heutzutage auch als röntgenologische axSpA bezeichnet, früher: Morbus Bechterew) übergehen, was bei ca. 10 % der nr-axSpA-Patienten innerhalb von zwei Jahren geschieht [3, 4]. Für die Diagnose einer AS muss eine röntgenologische Sakroiliitis gemäß der modifizierten New-York-Kriterien vorliegen [5].

Die Assessment-in-SpondyloArthritis-international-Society(ASAS)-Klassifikationskriterien legen als Voraussetzung das Vorhandensein eines chronischen Rückenschmerzes über mehr als drei Monate mit einem Beginn vor dem 45. Lebensjahr fest [6]. Anschließend gibt es zwei mögliche Arme: den Bildgebungsarm, welcher eine Sakroiliitis in entweder MRT oder Röntgen und  $\geq 1$  typische SpA-Manifestation fordert, und den klinischen Arm, welcher neben einer HLA-B27-Positivität  $\geq 2$  der folgenden SpA-Manifestationen benötigt: entzündliche Rückenschmerzen, Arthritis, Enthesitis (Ferse), Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, gutes Ansprechen auf NSAR, positive Familienanamnese, HLA-B27-Positivität, erhöhtes C-reaktives Protein (CRP).

### Pathophysiologie

Die exakte Pathogenese der axSpA ist auch heutzutage nicht bekannt, ein komplexes Zusammenspiel aus gut belegten genetischen Faktoren wie der HLA-B27-Positivität und Umwelteinflüssen scheint letztendlich zu einer Stimulation des Immunsystems zu führen [1]. Hierbei könnte neben noch unbekanntem Infektionen als Trigger auch das Mikrobiom eine Rolle spielen: Erste Studien konnten eine intestinale Dysbiose bei Patienten mit axSpA im Vergleich zu Gesunden zeigen [7–9], wobei aktuell keine Aussagen über eine Kausalität möglich sind. Auch mechanischer Stress scheint als weiterer Trigger zu einer Enthesitis und Knochenneubildung und damit zu typischen Manifestationen der axSpA zu führen [10]. Weder die pathogenetisch relevanten Immunzellen noch der Signalweg, der letztlich zur Entstehung einer axSpA führt, sind genau bekannt, wenngleich erfolgreiche Therapieoptionen, wie die Blockade von TNF- $\alpha$  und IL-17A, für eine Beteiligung der entsprechenden Moleküle sprechen [11]. Die axSpA umfasst aufgrund der pathogenetischen Beteiligung sowohl von genetischen Prädiktoren als auch externen Einflüssen daher Features von autoimmunen und autoinflammatorischen Erkrankungen.

### Diagnosestellung

Die Zeitverzögerung zwischen dem Auftreten von ersten Symptomen und der Diagnosestellung ist mit 5 bis 10 Jahren bei der axSpA eine der größten in der Rheumatologie [12]. Verschiedene Studien legen nahe, dass sich die Diagnoseverzögerung aktuell verkürzt hat [13, 14]; da jedoch Patienten mit längerer Diagnoseverzögerung möglicherweise erst in 10 oder 20 Jahren vorstellig und diagnostiziert werden, benötigt dies eine Validierung [15]. In Deutschland scheint die Diagnoseverzögerung weiterhin rund 6 Jahre zu betragen und hat sich in den letzten 20 Jahren nicht verändert [16]. Um eine frühere Diagnose und somit eine frühere, adäquate Therapie zu ermöglichen, welches bekanntermaßen das Ansprechen verbessert [17], werden aktuell verschiedene Strategien untersucht und entwickelt.

Die Zeitverzögerung bis zur korrekten Diagnosestellung ist bei Frauen länger als bei Männern (7,5 im Vergleich zu 4 Jahren), auch wird bei diesen häufiger eine falsche Diagnose gestellt

[18]. Interessanterweise wurden auch Unterschiede zwischen von Patienten selbst berichteten Manifestationen und den von den behandelnden Ärzten dokumentierten Manifestationen festgestellt, wonach Patientinnen häufiger periphere Symptome und männliche Patienten mehr axiale Symptome hätten, was die Autoren als Ausdruck eines Bias hinsichtlich der aus der Literatur stammenden Erwartung der Ärzte sehen. Analysen einer anderen Kohorte zeigten ebenfalls Genderunterschiede in der frühen axSpA, jedoch auch, dass bei beiden Geschlechtern HLA-B27 und Bildgebung wichtige Pfeiler der Diagnosestellung sind und eine genderspezifische Herangehensweise daher nicht erforderlich ist [18].

Die Bildgebung bei Verdacht auf eine axSpA beinhaltet heutzutage häufig auch eine MRT-Untersuchung.<sup>1</sup> Hierbei scheint eine Wiederholung bei negativer MRT außer in Einzelfällen nicht erforderlich zu sein, was eine kürzlich erschienene Studie zeigen konnte [19]. Neben den gut etablierten bildgebenden Methoden werden auch neue Verfahren untersucht. So konnte bei Patienten der französischen DESIR-Kohorte anhand von Power-Doppler-Ultraschall-Untersuchungen der Entesen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Rückenschmerzen gezeigt werden, dass zwar eine geringe Prävalenz einer Enthesitis vorliegt, die Untersuchung jedoch eine hohe Spezifität aufweist [20].

### Extraartikuläre Manifestationen

Ein weiterer Ansatz, eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen, ist es, Patienten mit bereits vorhandener potenziell extraartikulärer Manifestation, wie einer akuten anterioren Uveitis, einer Psoriasis oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, auf das Vorhandensein einer axSpA zu screenen. Hierbei werden entsprechende Tools entwickelt, um es den Ophthalmologen, Dermatologen und Gastroenterologen zu ermöglichen, Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit einer axSpA zum Rheumatologen weiterzuleiten.

Eine **akute anteriore Uveitis (AAU)** ist die häufigste extraartikuläre Manifestation, die bei einem Viertel der Patienten mit axSpA im Laufe ihrer Erkrankung auftritt [21]. Umgekehrt haben rund 40 % aller Patienten mit einer AAU eine zugrunde liegende axSpA, die häufig noch nicht diagnostiziert ist. Das sogenannte Dublin Uveitis Evaluation Tool (DUET) soll es als Überweisungsstrategie Ophthalmologen ermöglichen, anhand von Fragen nach Rückenschmerzen, Arthritis, Psoriasis und HLA-B27-Positivität diejenigen Patienten mit erhöhter Wahrrscheinlich-

<sup>1</sup> Neue internationale Empfehlungen zur Durchführung von MRT-Untersuchungen und zum Informationsaustausch zwischen Rheumatologen und Radiologen sind im EULAR-2022-Update enthalten.

keit einer axSpA auszuwählen und zur rheumatologischen Abklärung zu überweisen [22]. Eine weitere Studie führte MRT-Untersuchungen der Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenke (SIG) bei Patienten mit AAU und chronischen Rückenschmerzen, welche vor dem 45. Lebensjahr begonnen hatten, durch, wobei Patienten mit einer bekannten axSpA ausgeschlossen wurden. Von den Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erhielten 23 % die Diagnose einer axSpA [23]. Eine andere Studie untersuchte 50 Patienten mit rezidivierender AAU ohne vorherige rheumatologische Diagnose mittels MRT der SIG [24]. Hiervon erhielten 40 % die Diagnose einer axSpA, 12 % hatten unspezifische Rückenschmerzen und die restlichen 48 % waren asymptomatisch. Von den asymptomatischen Patienten hatten interessanterweise 38 % Veränderungen in MRT und/oder Röntgen, welche die Kriterien einer axSpA erfüllten. Während ca. 10 % aller Patienten mit AS eine Psoriasis haben, variieren die Daten zur axialen Beteiligung bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) erheblich: Nur 2–5 % der Patienten haben ausschließlich eine axiale Erkrankung, wohingegen zwischen 5 % und 70 % aller PsA-Patienten diese zusätzlich zur peripheren Arthritis zeigen [25]. Hierbei nimmt die Prävalenz mit fortschreitender Erkrankungsdauer zu. Die axiale Beteiligung bei PsA ist schwer zu diagnostizieren, da die Patienten häufig nicht die typischen Rückenschmerzen entzündlichen Charakters haben [26]: 33 % der Patienten mit axialer Beteiligung in der Bildgebung waren asymptomatisch, umgekehrt berichteten auch Patienten über entzündlichen Rückenschmerz, ohne dass eine axiale Beteiligung vorlag [26]. Eine andere Untersuchung auf subklinische Sakroiliitis oder entzündliche spinale Veränderungen mittels MRT-Untersuchungen von Becken und Wirbelsäule von 22 Patienten mit Psoriasis, jedoch ohne klinische Zeichen einer Arthritis oder Synovitis, mit gesunden Kontrollen konnte keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen [27]. Die Diagnose einer axialen Beteiligung ist von Bedeutung für PsA- und Psoriasis-Patienten, da das Vorhandensein einer axSpA häufig assoziiert ist mit einer schwereren Hautbeteiligung, höherer Krankheitsaktivität und größerem Einfluss auf die Lebensqualität [28].

Auch Patienten mit **chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)** können muskuloskelettale Manifestationen entwickeln, eine Metaanalyse fand eine Prävalenz der axSpA von 13 % [29]. Die IBSEN-Studie als Kohorte verfolgte prospektiv über 20 Jahre 470 CED-Patienten, von denen fast 50 % chronische Rückenschmerzen hatten, 11,5 % entzündliche Rückenschmerzen und 7,7 % letztlich die Diagnose einer axSpA erhielten [30]. Die Diagnose einer axSpA war hierbei mit einem chronischen Verlauf der CED sowie einer HLA-B27-Positivität assoziiert. Biomarker, die Patienten mit einem erhöhten Risiko einer axSpA identifizieren könnten, wären von großer Hilfe. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass CED-Patienten mit einer axSpA niedrigere Sclerostin- und höhere Anti-Sclerostin-IgG-Serumlevel hatten, verglichen mit CED-Patienten mit ausschließlich peripherer Arthritis, keiner muskuloskelettalen Manifestation und Kontrollen [31].

## Beurteilung der Krankheitsaktivität

Neben dem gut bekannten Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [32], der ausschließlich auf den Patientenangaben basiert, hat sich in den letzten Jahren sowohl im klinischen Alltag als auch im Rahmen von klinischen Studien der von der ASAS-Gruppe entwickelte Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) [33] gut etabliert. Der ASDAS beinhaltet drei Fragen aus dem BASDAI (Rückenschmerzen, periphere Symptome, Morgensteifigkeit), die globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten sowie ein objektives Entzündungszeichen: entweder das C-reaktive Protein – CRP (bevorzugt) oder alternativ die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Es wurden datenbasiert nicht nur Trennwerte für die Krankheitsaktivität, sondern auch für eine Verbesserung und Verschlechterung des Scores entwickelt. ASDAS wurde als die bevorzugte Methode der Krankheitsaktivitätsbeurteilung bei Patienten mit der axSpA in die aktuellen internationalen Leitlinien (ASAS-EULAR-Empfehlungen [34], Treat-to-Target Empfehlungen für SpA [35]) aufgenommen.

Weitere Informationen sowie verschiedene ASDAS-Rechner (für Computer, Smartphone, aber auch papierbasiert) sind auf der ASAS-Webseite ([www.asas-group.org](http://www.asas-group.org)) zu finden.<sup>2</sup>

## Big Data

Große Datenbanken bieten wichtige Möglichkeiten für epidemiologische Forschung, gerade auch bei selteneren Erkrankungen wie der axSpA. Dies hat jedoch zur Voraussetzung, dass nur die Patienten mit der tatsächlichen Diagnose einer axSpA ausgewählt und in Analysen eingeschlossen werden. In einer Studie anhand des The Health Improvement Network (THIN) aus dem Vereinigten Königreich zeigte der Algorithmus den höchsten positiven prädiktiven Wert von 89 % für eine ankylosierende Spondylitis, der hierfür zwei AS-Diagnosen zugrunde legte, die mindestens 7 Tage auseinander lagen [36]. Um die heterogenere Gruppe von axSpA-Patienten zu identifizieren, wurden anhand von Daten der Veteran Health Affairs 600 Patienten untersucht, wobei der positive prädiktive Wert eines ICD-9-Codes für AS bei 83 %, die Sensitivität jedoch nur bei 57 % lag [37]. Somit besteht die Notwendigkeit der Erstellung eines Algorithmus, um Forschung anhand sogenannter Big Data für die axSpA überhaupt erst zu ermöglichen.

<sup>2</sup> Neue Informationen zum ASAS-Core-Set für die Beurteilung der axialen SpA sind im EULAR-2022-Update enthalten.

Für die Therapie der axialen Spondyloarthritis existieren die 2019 aktualisierten gemeinsamen Behandlungsempfehlungen des American College for Rheumatology (ACR)/Spondylitis Association of America (SAA)/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) [38] sowie die 2016 überarbeiteten Empfehlungen von Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) und European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>3</sup> [34]. Die amerikanischen und europäischen Empfehlungen ähneln sich hierbei in den grundlegenden Punkten und beinhalten neben TNF auch den IL-17-Signalweg als Target.

### Treat-to-Target

Die EULAR-Behandlungsempfehlungen raten zu einer Treat-to-Target-Strategie, ohne jedoch ein genaues Target zu definieren. Die ACR Guidelines empfehlen keine Treat-to-Target-Strategie, da aktuell zu wenig Evidenz des Benefits einer solchen Strategie z. B. hinsichtlich einer zukünftigen röntgenologischen Progression existiere. Ferner wird befürchtet, dass die Fokussierung auf das Erreichen eines starren Targets (wie z. B. eines ASDAS unter 1,3) dazu führen könnte, dass die Therapie zu schnell gewechselt wird.

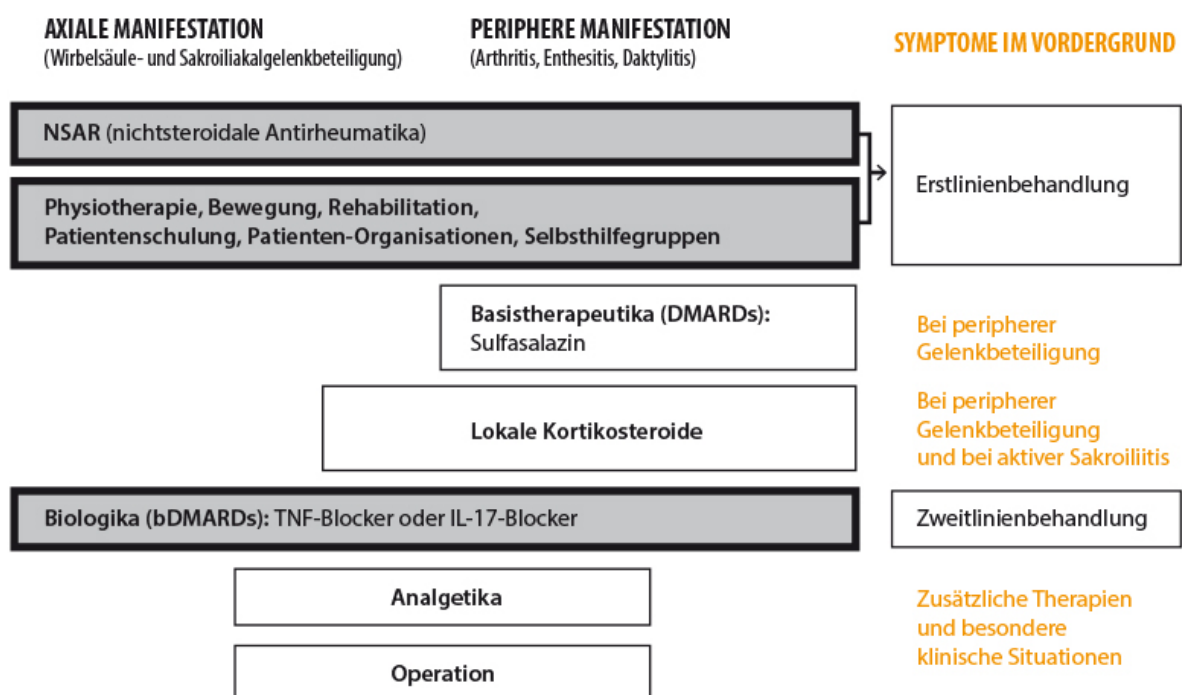
2017 wurde die Treat-to-Target-Empfehlung einer internationalen Taskforce aktualisiert [39]. Als zu erreichendes Target wird hier klinische Remission bzw. Krankheitsinaktivität von muskuloskelettalen und extraartikulären Manifestationen definiert, wobei dieses individuell und gemeinsam mit dem Patienten festgelegt werden sollte. Als Remission wird das Fehlen jeglicher Krankheitsaktivität in Klinik und Laboruntersuchungen gewertet. Alternativ könne auch das Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität als Target einer erfolgreichen Therapie fungieren. Krankheitsaktivität sollte anhand validierter Instrumente auf der Basis von klinischen

<sup>3</sup> Die 2022 aktualisierte ASAS-EULAR-Leitlinie ist im EULAR-2022-Update enthalten.



Symptomen und Akute-Phase-Proteinen beurteilt werden. Für die axSpA wird hier explizit der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) empfohlen. Interessanterweise werden bildgebende Verfahren aufgrund der eingeschränkten Durchführbarkeit nicht als Target betrachtet, sollten jedoch nach den Empfehlungen bei Therapieentscheidungen mitberücksichtigt werden [39].

## Aktuelle Behandlung der axialen Spondyloarthritis



## Physiotherapie

Als grundlegend empfehlen beide Fachgesellschaften zunächst die ausführliche Information und Schulung der Patienten, wobei dies in den EULAR Guidelines auch eine Aufklärung über die Schädlichkeit von Nikotinkonsum, gerade bei der axSpA, und den Rat, das Rauchen zu beenden, umfasst. Außerdem wird die Durchführung von regelmäßigen Rückenübungen zu Hause sowie Physiotherapie empfohlen, deren Nutzen bei der axSpA gut belegt ist [40, 41]. Intensives Training verbesserte nicht nur klinische Parameter wie ASDAS und BASDAI, sondern reduzierte auch das Serum-Calprotectin-Level [42]. Die amerikanischen Empfehlungen gehen hier ins Detail und bevorzugen aktive Physiotherapie gegenüber passiven Interventionen wie

manuelle Therapien, Ultraschall oder Wärmeanwendungen. Außerdem sehen sie keine ausreichende Evidenz für Wassersport und favorisieren daher Gymnastik an Land.

Aktuelle Studien untersuchen die Implementierung neuerer Instrumente, wie z. B. Videos mit individualisierten Übungszusammenstellungen [43, 44] oder auch Patientenmonitoring über Fitnessarmbänder oder Schrittzähler [45]. Eine Pilotstudie konnte hier Schübe bei Patienten mit axSpA und auch rheumatoider Arthritis mittels Maschinelernen aus den Daten von Schrittzählern erkennen [46].

### Nichtsteroidale Antirheumatika

Als medikamentöse Therapie der axSpA werden zunächst nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) empfohlen [34, 47], die sowohl Inflammation als auch Schmerzen und Steifigkeit reduzieren. Hierbei scheinen klassische NSAR ähnlich effektiv wie COX-2-selektive zu sein [48], weshalb die Fachgesellschaften auch kein spezifisches NSAR empfehlen. Eine Metaanalyse zeigte jedoch eine höhere Effektivität von Etoricoxib in der Schmerzreduktion, verglichen mit anderen NSAR [49].

Unter Diskussion steht aktuell, ob eine kontinuierliche Behandlung mit NSAR gegenüber einem bedarfsadaptierten Regime Vorteile bietet, da widersprüchliche Daten u. a. für die Hemmung der röntgenologischen Progression existieren: Während für Celecoxib eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eine geringere Progression bei kontinuierlicher versus bedarfsadaptierter Einnahme zeigen konnte [50], stellte eine neuere RCT diesen Effekt für Diclofenac nicht fest [51]. Ob dies an einer unterschiedlichen Wirksamkeit von Coxiben und konventionellen NSAR liegt, ist Gegenstand aktueller Forschung [52].<sup>4</sup>

Gerade auch bei längerfristiger Anwendung sollten potenzielle Nebenwirkungen der NSAR berücksichtigt werden. Eine Metaanalyse bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit NSAR und Coxiben, mit Ausnahme von Naproxen [53], wobei die neuere PRECISION-Studie keine Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil von Naproxen, Celecoxib und Ibuprofen feststellte [54]. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten hingegen v. a. bei Hochrisikopatienten unter Coxiben seltener auf [55]. Für die axSpA liegen keine RCT vor, die die Risiken einer Langzeittherapie mit NSAR untersuchen. Studien legen sogar nahe, dass die erhöhte Mortalität unter AS-Patienten durch eine NSAR-Therapie gesenkt werden könne, wahrscheinlich über die Reduktion der systemischen Inflammation [56, 57].

<sup>4</sup> Die Ergebnisse dieser Studie (CONSUL) sind im EULAR-2022-Update zu finden. Auch weitere Daten aus der GESPIC-Kohorte sind in diesem Update enthalten.

Aufgrund einer Risiko-Wirkung-Abschätzung wird aktuell empfohlen, die NSAR-Einnahme bedarfsadaptiert den Symptomen der Patienten anzupassen [34].

## TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

Lässt sich auch mit zwei verschiedenen NSAR in Maximaldosis bzw. maximal verträglicher Dosierung in mindestens vier Wochen keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreichen, so wird der Beginn einer Biologika-Therapie empfohlen. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, ist die gängige Praxis, zunächst einen Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- $\alpha$ -Blocker einzusetzen. TNF-Blocker haben seit ihrer Zulassung die Therapiemöglichkeiten zunächst der AS dramatisch verbessert und blieben über 15 Jahre die einzigen zugelassenen Biologika für diese Indikation. Aktuell sind fünf TNF-Inhibitoren auf dem Markt: Adalimumab [58], Certolizumab Pegol [59], Etanercept [60], Golimumab [61] und Infliximab [62]. Für Adalimumab, Etanercept sowie Infliximab sind neben dem Originalpräparat auch Biosimilar-Präparate verfügbar. Alle TNF-Blocker zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit mit ASAS20-Antworten von rund 60 % und ASAS40-Antworten von 40–50 % nach 12–24 Wochen, reduzieren Entzündung sowohl in der MRT als auch das CRP und verbessern klinische Symptome [63, 64]. Das ASAS20- bzw. ASAS40-Kriterium gilt hierbei als erreicht, wenn in den einzelnen Domänen des Scores eine Verbesserung um mindestens 20 % bzw. 40 % erreicht wurde. Auch Patienten mit nr-axSpA und objektiven Zeichen von Entzündung zeigten in späteren Studien ein vergleichbares Ansprechen [65–68]. Bei nr-axSpA-Patienten mit normwertigem CRP und ohne entzündliche Veränderungen im MRT konnte hingegen kein Unterschied zwischen einer Therapie mit Adalimumab bzw. Golimumab und Placebo gefunden werden [65, 67], wohingegen eine Therapie mit Etanercept auch in dieser Subgruppe Effektivität zeigte [66].

Patienten mit nr-axSpA stehen in Europa und einigen anderen Ländern Biologika als therapeutische Option zur Verfügung. Bisher hat die European Medicines Agency (EMA) alle TNF-Inhibitoren mit Ausnahme von Infliximab auch für diese Indikation zugelassen. Voraussetzung ist hierfür jedoch, dass die nr-axSpA-Patienten objektive Entzündungszeichen – entweder eine aktive Osteitis im MRT oder erhöhtes CRP – zeigen. Die US Food and Drug Administration (FDA) hat hingegen bisher nur Certolizumab Pegol für die Behandlung der nr-axSpA zugelassen.

Ein Ansprechen auf eine Blockade mit TNF-Blockern lässt sich aktuell nicht voraussagen, allerdings sind das Vorhandensein einer erhöhten Entzündungsaktivität (erhöhtes CRP oder Knochenmarködem in der MRT), kürzere Symptombdauer und geringere funktionelle Einschränk-

kungen mit einem Ansprechen assoziiert [69, 70]. Ob TNF-Inhibitoren in der Lage sind, die röntgenologische Progression zu hemmen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Während die Nachbeobachtungen von Patienten aus den Phase-III-Studien über 2–4 Jahre keine Hemmung der röntgenologischen Progression zeigten [71–74], könnten eine frühe Anti-TNF-Therapie innerhalb von 10 Jahren nach Symptombeginn [75], eine Therapie über einen längeren Zeitraum [76, 77] und das Erreichen einer guten Kontrolle der Krankheitsaktivität [78] eine röntgenologische Progression verlangsamen.

### Interleukin-17(IL-17)-Inhibitoren

Neben den TNF-Blockern sind aktuell (Stand August 2020) zwei monoklonale IL-17A-Antikörper, Secukinumab und Ixekizumab, als weitere Biologika-Therapie für die röntgenologische und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis zugelassen.

In der Zulassungsstudie MEASURE 2 erreichten 68 % der Biologika-naiven Secukinumab-Patienten ein ASAS20- sowie 43 % ein ASAS40-Ansprechen, verglichen mit 31 % bzw. 18 % in der Placebogruppe [79]. Patienten, die zuvor nicht auf TNF- $\alpha$ -Blocker angesprochen bzw. die Anti-TNF-Therapie aus anderen Gründen abgesetzt hatten, zeigten ein insgesamt etwas schlechteres Ansprechen. Mittlerweile liegen für Secukinumab Wirksamkeitsdaten von bis zu 5 Jahren vor [80]. Auch für die nicht-röntgenologische axSpA konnte eine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Placebo gezeigt werden: In der PREVENT-Studie (NCT02696031) erreichten 42 % der TNF-naiven Patienten nach 16 Wochen das ASAS40-Ansprechen.

Erste Analysen der röntgenologischen Progression unter Secukinumab im indirekten Vergleich mit früheren Daten zu den TNF-Blockern zeigten eher niedrige Progressionsraten [81].

Ob Secukinumab wirklich die Progression hemmen oder gar aufhalten kann, ist aktuell Gegenstand eines Head-to-Head-Trials im Vergleich mit einer TNF-Blockade (ClinicalTrials.gov ID: NCT03259074).

Ixekizumab, ein weiterer IL-17A-Antikörper, der aktuell auch für die Behandlung der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis zugelassen ist, zeigte in den Phase-III-Studien COAST-W [82] und COAST-V [83] eine Überlegenheit gegenüber Placebo in der ASAS40-Antwort nach 16 Wochen.

Biologika-naive Patienten zeigten eine ASAS40-Antwort von 52 % (Einnahme alle zwei Wochen) bzw. 48 % (monatliche Einnahme), verglichen mit einer ASAS40-Antwort von 36 % unter Adalimumab und 18 % unter Placebo [83]. Patienten, bei denen zuvor TNF-Blocker versagten,

zeigten auch hier gegenüber naiven Patienten ein insgesamt schlechteres Ansprechen auf die Therapie. Bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axSpA erreichte Ixekizumab in der COAST-X-Studie die primären und sekundären Endpunkte mit einem ASAS40-Ansprechen nach 16 Wochen von 40 % (Einnahme alle 2 Wochen) sowie 35 % (monatliche Einnahme) gegenüber 19 % in der Placebogruppe [84].

Bimekizumab – ein monoklonaler Antikörper gegen IL-17A und F – lieferte ebenfalls positive Ergebnisse in einer Phase-II-Studie bei der röntgenologischen axialen SpA. Aktuell laufen Studien der Phase III bei der axialen SpA.<sup>5</sup>

Als weiterer IL-17A-Blocker wird BCD-085 (Netakimab) aktuell für die Indikation der axSpA untersucht. Hierbei zeigte Netakimab hohe Ansprechraten mit einem dosisabhängigen ASAS20 zwischen 73 % und 91 % bei jedoch auch einem ungewöhnlich hohen ASAS20-Ansprechen in der Placebogruppe von 43 % [85]. Bisher sind keine spezifischen Prädiktoren bekannt, die es ermöglichen würden, das Ansprechen eines axSpA-Patienten auf eine IL-17-Blockade, vielleicht auch im Gegensatz zu einer TNF-Blockade, vorherzusagen. Dies könnte gegebenenfalls in der Zukunft im Sinne einer personalisierten Medizin helfen, die optimale Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten zu finden.

## Neue Therapieansätze

Klassische DMARDs sind in der axSpA nicht effektiv, mit der Ausnahme von Sulfasalazin für periphere Symptome [86–88]. Auch andere bDMARDs wie Abatacept [89], Rituximab [90] und Anti-IL-1 [91] sowie Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper (Tocilizumab [92], Sarilumab [93]) scheinen in der Therapie der axSpA keinen Stellenwert zu besitzen. Im Gegensatz zu anderen rheumatologischen Erkrankungen sind die medikamentösen Therapieoptionen daher aktuell auf NSAR, TNF- und IL-17-Blocker begrenzt, was die Notwendigkeit weiterer Medikamente untermauert.

Zunächst befinden sich diverse Medikationen, die auf verschiedene Art und Weise den **IL-17-Signalweg** beeinflussen, in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung.

Das bereits für die Psoriasis zugelassene Brodalumab ist gegen den IL-17-Rezeptor A gerichtet und inhibiert hierdurch neben IL-17A auch die Effekte von IL-17C, -17E und -17F. Nach 4 Suiziden im Behandlungsarm wurden die Studien für die Indikation der axSpA zunächst gestoppt,

<sup>5</sup> Phase-III-Daten zu Bimekizumab sind im EULAR-2022-Update enthalten.

aktuell aber in Japan fortgeführt [94]. Bimekizumab ist als dualer Inhibitor gegen IL-17A und -17F gerichtet und zeigte in einer ersten Dosisfindungsstudie eine Überlegenheit gegenüber Placebo [95].

Die Blockade des **IL-12/-23-Signalweges** scheint dahingegen keinen Stellenwert in der Therapie der axSpA zu haben. Kürzlich wurden drei Phase-III-Studien, welche Ustekinumab, als p40-Antikörper IL-12 und -23 inhibierend, in der axSpA untersuchten, gestoppt, da Ustekinumab gegenüber Placebo nicht überlegen war [96]. Auch Risankizumab als p19-Antikörper, welcher selektiv IL-23 blockiert, konnte den primären Endpunkt nicht erreichen [97]. Mit Tildrakizumab wird aktuell dennoch ein weiterer p19-Antikörper in einer Phase-III-Studie untersucht.

Eine weitere Therapieoption könnten die **Januskinase(JAK)-Inhibitoren** darstellen, welche als orale Medikation die intrazelluläre Signalübertragung von Zytokinrezeptoren beeinflussen und so in den IL-12- und -23-Signalweg eingreifen, aber indirekt auch Wirkung auf weitere Signalwege haben. Tofacitinib als pan-JAK-Inhibitor zeigte eine Überlegenheit gegenüber Placebo in einer Phase-II-Studie [98]. Außerdem konnte bei einem Drittel der mit Tofacitinib über 12 Wochen behandelten Patienten eine Reduktion der spinalen Inflammation im MRT nachgewiesen werden [99]. Der selektive JAK-1-Inhibitor Upadacitinib war in der Phase-II/III-Studie SELECT-AXIS mit einem ASAS40-Ansprechen von 52 % in Woche 14 überlegen gegenüber Placebo (26 %) [100]<sup>6</sup>. Mit Filgotinib wird daneben ein weiterer selektiver JAK-1-Inhibitor untersucht, der in der Phase-II-Studie bei der röntgenologischen axialen SpA eine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigte [101].

Neben den JAK-Inhibitoren wurde der für die PsA und Psoriasis zugelassene Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast auch bei Patienten mit axSpA untersucht. PDE 4 vermittelt die Produktion von Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-23 und IL-17. Während eine Proof-of-Concept-Studie zunächst vielversprechende Ergebnisse zeigte [102], liegen nun erste Analysen einer großen multizentrischen Phase-III-Studie vor, die keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen konnte (ClinicalTrials.gov ID: NCT01583374).

## Biosimilars

Mit dem Auslaufen der Patente der Originalwirkstoffe, was in den letzten Jahren für die meisten TNF-Blocker der Fall war, wird der Markt für Biosimilars geöffnet, welche in zunehmender

<sup>6</sup> Neue Daten zu Upadacitinib (Phase-III-Studien bei der nr-axSpA und bei der r-axSpA nach bDMARD-Versagen) sind im EULAR-2022-Update enthalten.

Anzahl angeboten werden. Da sich die Wirkstoffe jedoch, wenn auch minimal, unterscheiden, müssen Biosimilars einzeln zugelassen werden, auch wenn das Zulassungsverfahren vereinfacht ist. Bereits 2013 wurden die ersten zwei Biosimilars für die Indikation der axSpA für Infliximab von der EMA zugelassen [103, 104]. Aktuell sind Biosimilars für Infliximab, Etanercept und Adalimumab zugelassen, weitere werden in nächster Zeit erwartet [105].

Der Einsatz von Biosimilars senkt die Therapiekosten im Vergleich zum Originalpräparat. Ob und wie eine bestehende Therapie auf ein Biosimilar gewechselt werden sollte, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Ein französisches Krankenhaus berichtete, dass alle Patienten, die von Infliximab auf ein Biosimilar gewechselt hatten, keine Veränderungen im Medikamentenlevel oder in objektiven Parametern zeigten, jedoch interessanterweise in den Patienten-reported Outcomes [106]. So zeigten axSpA-Patienten eine Verschlechterung des BASDAI nach dem Switch auf das Biosimilar. In Dänemark wurden nach nationalen Leitlinien ebenfalls zahlreiche Patienten auf ein Infliximab-Biosimilar gewechselt; hier zeigten die Patienten ein vergleichbares Ansprechen auf das Biosimilar, auch der BASDAI blieb stabil nach dem Switch [107].

## Literatur

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jan 19.
2. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2015 Feb; 11(2):110–118.
3. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clinical rheumatology*. 2001; 20(3):201–206.
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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Aug; 70(8):1369–1374.
5. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1984 Apr; 27(4):361–368.
6. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009 Jun; 68(6):770–776.

7.  
Wen C, Zheng Z, Shao T, Liu L, Xie Z, Le Chatelier E, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome biology*. 2017 Jul 27; 18(1):142.
8.  
Costello ME, Ciccio F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & rheumatology*. 2015 Mar; 67(3):686–691.
9.  
Brebant M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiochia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Sep; 76(9):1614–1622.
10.  
Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Feb; 73(2):437–445.
11.  
de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *European journal of clinical investigation*. 2018 Feb 20.
12.  
Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Current opinion in rheumatology*. 2000 Jul; 12(4):239–247.
13.  
Masson Behar V, Dougados M, Etcheto A, Kreis S, Fabre S, Hudry C, et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: A cross-sectional study of 432 patients. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2017 Jul; 84(4):467–471.
14.  
Sorensen J, Hetland ML, all departments of rheumatology in D. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Mar; 74(3):e12.
15.  
Feldtkeller E, Rudwaleit M. Comment on ‘Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry’. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Dec; 73(12):e77.
16.  
Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Haibel H, Sieper J, Zink A, et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology*. 2019 Mar 21.
17.  
Seo MR, Baek HL, Yoon HH, Ryu HJ, Choi HJ, Baek HJ, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clinical rheumatology*. 2015 Aug; 34(8):1397–1405.
18.  
Ortolan A, van Lunteren M, Ramiro S, Ramonda R, Landewe RBM, Dagfinrud H, et al. Are gender-specific approaches needed in diagnosing early axial spondyloarthritis? Data from the SPondyloArthritis Caught Early cohort. *Arthritis research & therapy*. 2018 Oct 1; 20(1):218.
19.  
Bakker PA, Ramiro S, Ez-Zaitouni Z, van Lunteren M, Berg IJ, Landewe R, et al. Is it useful to repeat MRI of the sacroiliac joints after three months or one year in the diagnostic process of patients with chronic back pain suspected of axial spondyloarthritis? *Arthritis & rheumatology*. 2018 Sep 11.



20.  
Poulain C, D'Agostino MA, Thibault S, Daures JP, Ferkal S, Le Corvoisier P, et al. Can power Doppler ultrasound of the entheses help in classifying recent axial spondyloarthritis? Data from the DESIR cohort. *RMD open*. 2018; 4(2):e000686.
21.  
Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Jan; 74(1):65–73.
22.  
Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Nov; 74(11):1990–1995.
23.  
Sykes MP, Hamilton L, Jones C, Gaffney K. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: a cross-sectional study utilising MRI. *RMD open*. 2018; 4(1):e000553.
24.  
Oliveira TL, Maksymowych WP, Lambert RGW, Muccioli C, Fernandes ARC, Pinheiro MM. Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging in Asymptomatic Patients with Recurrent Acute Anterior Uveitis: A Proof-of-concept Study. *The Journal of rheumatology*. 2017 Dec; 44(12):1833–1840.
25.  
Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nature reviews Rheumatology*. 2018 Jun; 14(6):363–371.
26.  
Yap KS, Ye JY, Li S, Gladman DD, Chandran V. Back pain in psoriatic arthritis: defining prevalence, characteristics and performance of inflammatory back pain criteria in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018 Aug 4.
27.  
Bratu VA, Hausermann P, Walker UA, Daikeler T, Zubler V, Jaeger VK, et al. Do patients with skin psoriasis show subclinical axial inflammation on MRI of the sacroiliac joints and entire spine? *Arthritis care & research*. 2018 Sep 22.
28.  
Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of rheumatology*. 2018 Jul 1.
29.  
Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel A. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017 May 1; 11(5):631–642.
30.  
Ossum AM, Palm O, Lunder AK, Cvancarova M, Banitalebi H, Negard A, et al. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease: Results From 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018 Jan 5; 12(1):96–104.
31.  
Luchetti MM, Ciccio F, Avellini C, Benfaremo D, Guggino G, Farinelli A, et al. Sclerostin and Antisclerostin Antibody Serum Levels Predict the Presence of Axial Spondyloarthritis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of rheumatology*. 2018 May; 45(5):630–637.

32. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec; 21(12):2286–2291.
33. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan; 68(1):18–24.
34. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2017 Jun; 76(6):978–991.
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 Jan; 77(1):3–17.
36. Dubreuil M, Peloquin C, Zhang Y, Choi HK, Inman RD, Neogi T. Validity of ankylosing spondylitis diagnoses in The Health Improvement Network. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2016 Apr; 25(4):399–404.
37. Walsh JA, Pei S, Penmetza GK, Leng J, Cannon GW, Clegg DO, et al. Cohort identification of axial spondyloarthritis in a large healthcare dataset: current and future methods. *BMC musculoskeletal disorders.* 2018 Sep 5; 19(1):317.
38. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology.* 2019 Oct; 71(10):1599–1613.
39. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2017 Jul 06.
40. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2008 Jan 23(1):CD002822.
41. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2016 Feb; 45(4):411–427.
42. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy.* 2016 Nov 25; 18(1):275.
43. Florez MT, Almodovar R, Garcia Perez F, Rodriguez Cambron AB, Carmona L, Perez Manzanero MA, et al. The EJES-3D tool for personalized prescription of exercise in axial spondyloarthritis through multimedia animations: pilot study. *Rheumatology international.* 2018 Jul; 38(7):1277–1284.

44. Paul L, Coulter EH, Cameron S, McDonald MT, Brandon M, Cook D, et al. Web-based physiotherapy for people with axial spondyloarthritis (WEBPASS) – a study protocol. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016 Aug 24; 17(1):360.
45. Jacquemin C, Servy H, Molto A, Sellam J, Foltz V, Gandjbakhch F, et al. Physical Activity Assessment Using an Activity Tracker in Patients with Rheumatoid Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Prospective Observational Study. *JMIR mHealth and uHealth*. 2018 Jan 2; 6(1):e1.
46. Gossec L, Guyard F, Leroy D, Lafargue T, Seiler M, Jacquemin C, et al. Detection of flares by decrease in physical activity, collected using wearable activity trackers, in rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: an application of Machine-Learning analyses in rheumatology. *Arthritis care & research*. 2018 Sep 22.
47. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis care & research*. 2016 Feb; 68(2):151–166.
48. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewe RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Einnahme Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *The Journal of rheumatology*. 2016 Mar; 43(3):607–617.
49. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016 Jun; 75(6):1152–1160.
50. 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 and rheumatism*. 2005 Jun; 52(6):1756–1765.
51. 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 randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug; 75(8):1438–1443.
52. Proft F, Mucbe B, Listing J, Rios-Rodriguez V, Sieper J, Poddubnyy D. Study protocol: COmparison of the effect of treatment with Nonsteroidal anti-inflammatory drugs added to anti-tumour necrosis factor a therapy versus anti-tumour necrosis factor a therapy alone on progression of StrUctural damage in the spine over two years in patients with ankyLosing spondylitis (CONSUL) – an open-label randomized controlled multicenter trial. *BMJ open*. 2017 Jun 10; 7(6):e014591.
53. Coxib, traditional NTC, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):769–779.
54. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2016 Dec 29; 375(26):2519–2529.
55. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, Lam K, Wong GLH, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet*. 2017 Jun 17; 389(10087):2375–2382.

56.  
Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Nov; 70(11):1921–1925.
57.  
Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Annals of internal medicine*. 2015 Sep 15; 163(6):409–416.
58.  
van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Jul; 54(7):2136–2146.
59.  
Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):39–47.
60.  
Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2003 Nov; 48(11):3230–3236.
61.  
Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Nov; 58(11):3402–3412.
62.  
Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 06; 359(9313):1187–1193.
63.  
Sieper J, Poddubny D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2016 May; 12(5):282–295.
64.  
Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF-alpha drugs: a national multicentre study. *Rheumatology*. 2013 Oct; 52(10):1914–1919.
65.  
Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 Jun; 72(6):815–822.
66.  
Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & rheumatology*. 2014 Aug; 66(8):2091–2102.
67.  
Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sixteen-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Oct; 67(10):2702–2712.

68.  
Lubrano E, Perrotta FM, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in nonradiographic axial spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor-alpha drugs: an Italian multicenter study. *The Journal of rheumatology*. 2015 Feb; 42(2):258–263.
69.  
Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, Oliviero F, Punzi L, Ramonda R. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015 Jul 24; 16:166.
70.  
Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jun; 63(6):665–670.
71.  
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 and rheumatism*. 2008 Oct; 58(10):3063–3070.
72.  
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 research & therapy*. 2009; 11(4):R127.
73.  
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 and rheumatism*. 2008 May; 58(5):1324–1331.
74.  
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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Jun; 73(6):1107–1113.
75.  
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 and rheumatism*. 2013 Oct; 65(10):2645–2654.
76.  
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(6):e0177231.
77.  
Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep; 46(9):1450–1453.
78.  
Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, Micheroli R, Exer P, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Sep 22.
79.  
Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar; 76(3):571–592.

80.

Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, Tahir H, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD open*. 2019; 5(2):e001005.

81.

Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Jun; 76(6):1070–1077.

82.

Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: 16 Week Results of a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo Placebo-Controlled Trial in Patients with Prior Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Oct 20.

83.

Van der Heijde D, Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018.

84.

Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Ostergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 5.

85.

Erdes S, Nasonov E, Kunder E, Pristrom A, Soroka N, Shesternya P, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019 Apr 16.

86.

Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007 Mar; 66(3):419–421.

87.

Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 Jan; 64(1):124–126.

88.

Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 Sep; 65(9):1147–1153.

89.

Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun; 70(6):1108–1110.

90.

Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010 May; 62(5):1290–1297.

91.

Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 Feb; 64(2):296–298.

92.  
Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Jan; 73(1):95–100.
93.  
Sieper J, Braun J, Kay J, Badalamenti S, Radin AR, Jiao L, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Jun; 74(6):1051–1057.
94.  
Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, Koo J, Blauvelt A, Gooderham M, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Oct 03.
95.  
van der Heijde D, Gensler L, Deodhar A, Baraliakos X, Poddubnyy D, Farmer MK, et al. Dual neutralisation of il-17a and il-17f with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis (AS): 12-week results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; Volume 77(Suppl):A70.
96.  
Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2018 Sep 18.
97.  
Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, Sieper J, Jarvinen P, Tam LS, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018 Sep; 77(9):1295–1302.
98.  
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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Aug; 76(8):1340–1347.
99.  
Maksymowych WP, Heijde DV, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 2018 Aug 1; 57(8):1390–1399.
100.  
van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7; 394(10214):2108–2117.
101.  
van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1; 392(10162):2378–2387.
102.  
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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 Sep 01; 72(9):1475–1480.

103.

Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis research & therapy*. 2016 Jan 20; 18:25.

104.

Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 Oct; 72(10):1605–1612.

105.

Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Kudaravalli P, Micic D, Ido A, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor-alpha agents in rheumatic diseases; A systematic review and meta-analysis. *Journal of autoimmunity*. 2017 May; 79:4–16.

106.

Avouac J, Molto A, Abitbol V, Etcheto A, Salcion A, Gutermann L, et al. Systematic switch from innovator infliximab to bio-similar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2018 Apr; 47(5):741–748.

107.

Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Aug; 76(8):1426–1431.