

Biologická léčba non-radiografických axiálních spondyloartritid

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Revmatologický ústav, Praha

Souhrn

Axiální spondyloartritidy (axSpA) se podle přítomnosti radiologické sakroiliitidy dělí na radiografické ankylozující spondylitidy a non-radiografické axiální spondyloartritidy. Obě skupiny jsou si podobné, ale mají odlišnosti. Non-radiografická axSpA postihuje více ženy než muže, má stejnou klinickou závažnost jako radiografická, ale většinou bývá provázena nižší hodnotou C-reaktivního proteinu (CRP). Pro diagnostiku non-radiografické axSpA byla navržena kritéria ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), která jsou klasifikační, ale v rukou zkušeného revmatologa se dají použít i jako diagnostická. Základním problémem je správné vyhodnocení sakroiliakálních kloubů na magnetické rezonanci. Rentgenová progrese non-radiografické SpA do radiografické se odhaduje na 12 % během dvou let.

Pro léčbu non-radiografické axSpA byly na základě úspěšných randomizovaných kontrolovaných studií schváleny etanercept, adalimumab, certolizumab a golimumab. Nedávno byla dokončena studie se secukinumabem a v letošním roce se očekává, že i tento biologický lék získá tuto indikaci.

Klíčová slova: spondyloartritidy, biologická léčba

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje 00023728
výzkumné organizace Revmatologický ústav.

Úvod

Spondyloartritidy (SpA) jsou chronická zánětlivá onemocnění postihující preferenčně axiální skelet, ale i periferní klouby a šlachy. Kromě toho mají i časté mimoskeletální manifestace, jako je akutní přední uveitida, idiopatický střevní zánět nebo psoriáza. Skupinu SpA tvoří několik klinických jednotek, které charakterizují společné, ale i odlišné rysy, někdy se překrývají a také může přecházet jedna v druhou. Starší klasifikační schémata upřednostňovala členění podle jednotek, novější schémata více preferují členění podle převažující manifestace na SpA s převážně axiální manifestací a SpA s převážně periferní manifestací. Evropská liga proti revmatismu (EULAR) také publikovala klasifikační kritéria pro axiální i periferní SpA.^{1,2} Nutno zdůraznit, že jde primárně o kritéria klasifikační, a nikoliv diagnostická. Nicméně se časem prokázalo, že pokud tato kritéria používá jako diagnostická zkušený revmatolog, je jejich specifická/senzitivita vyhovující (obr. 1, 2).

Obr. 1

Klasifikační kritéria ASAS pro axiální SpA

chronická bolest v dolních zádech > 3 měsíce, věk < 45 let

Sakroiliitida při zobrazovacích metodách plus ≥ 1 SpA příznak**	HLA-B27 plus ≥ 2 další SpA příznaky*
<p>** SpA příznaky</p> <ul style="list-style-type: none">• zánětlivá bolest v zádech• artritida• entezitida• uveitida• daktylitida• Psoriáza	<p>* Sakroiliitida při zobrazování</p> <ul style="list-style-type: none">• akutní zánět na MRI nebo• definitivní sakroiliitida podle New Yorských kritérií

Rudwaleit, Ann Rheum Dis 2009

Obr. 2

ASAS kritéria pro periferní spondyloartritidu

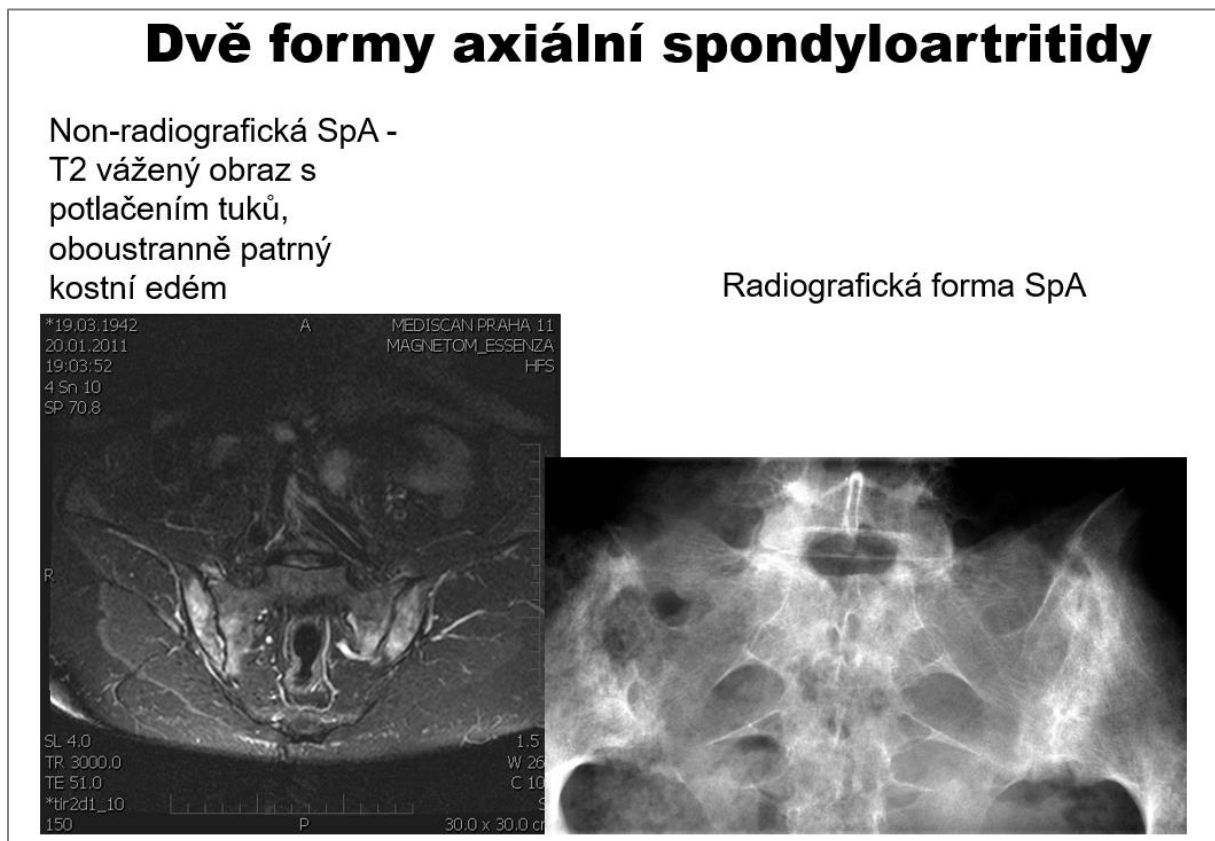
Artritida nebo Entezitida nebo Daktylitida

PLUS

≥ 1 SpA příznak	≥ 2 jiné příznaky SpA
<ul style="list-style-type: none">* Uveitida* Psoriáza* IBD (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)* Předcházející infekce* HLA B27 pozitivita* Sakroileitida na zobraz. metodách (RTG nebo MRI)	<ul style="list-style-type: none">* Artritida* Entezitida* Daktylitida* Zánětlivá bolest zad kdykoliv* Rodinná anamnéza SpA (prvo- i druhostupňových příbuzných)

Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis 2011, 70: 25-31

Axiální SpA lze dělit na formu radiografickou a non-radiografickou (obr. 3).



Formu radiografickou charakterizuje přítomnost radiologicky prokázané sakroiliitidy buď bilaterálně II. stupně, nebo unilaterálně III. stupně a více. Non-radiografická axiální SpA může být diagnostikována na základě přítomnosti nálezu sakroiliitidy na magnetické rezonanci (MRI) sakroiliakálních (SI) kloubů a dalšího SpA příznaku, forma klinická pak na základě přítomnosti lidského leukocytárního antigenu B27 (HLA-B27) a dalších dvou typických příznaků. Klinická praxe ukázala, že velkým problémem je interpretace nálezu na MRI sakroiliakálních kloubů. Zásadním je nález otoku kostní dřeně, který je sice přesně definován, ale interpretace nálezu na MRI SI kloubů přináší rozdíly i na úrovni výzkumných skupin.

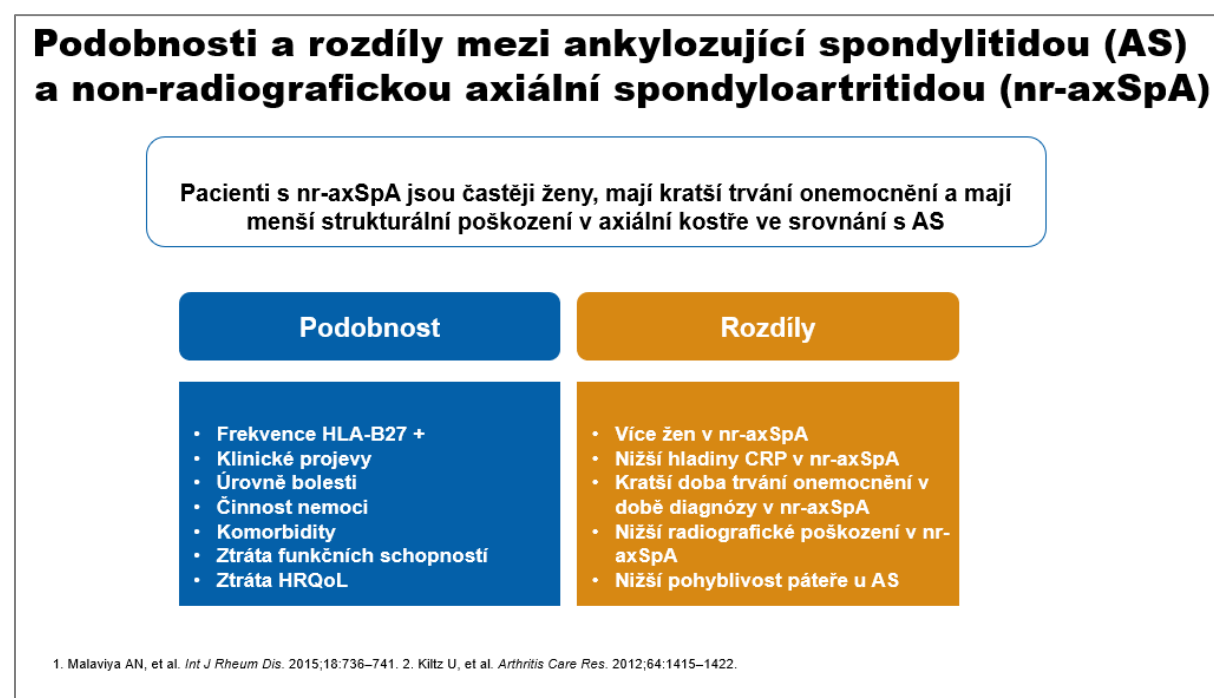
Při formulování konceptu SpA se předpokládalo, že non-radiografická axSpA je časnou fází ankylozující spondylitidy (AS) a že u všichni pacienti postupně progredují do radiografického stadia. Nicméně toto se nepotvrdilo a studie ukázaly, že k progresi z non-radiografické axSpA do AS (radiografická axSpA) dochází v 10–40 % případů během 2–10 let³ nebo ve 12 % během dvou let⁴. Jako rizikové faktory progresse do rentgenového stadia byly identifikovány: pozitivita HLA-B27, zvýšená hodnota CRP, otok kostní dřeně, sakroiliitida nízkého stupně na RTG, bolest v hýždích, kouření, předchozí uveitida.³ Lze tedy shrnout, že část pacientů s non-radiografickou axSpA progreduje do radiografické axSpA (ankylozující spondylitidy – odhad kolem 50 % nebo mírně výše), část zůstává i dlouhodobě ve stadiu non-radiografická axSpA a část pacientů se pravděpodobně uzdraví a choroba má u nich tzv. self limiting charakter.

Výše uvedené nejistoty také způsobují, že epidemiologických dat o non-radiografické axSpA není mnoho a výsledky o prevalenci kolísají. Výskyt non-radiografické axSpA je zřejmě podobný jako u AS a údaje z jednotlivých zemí kolísají mezi 0,1–0,4 %. Pacienti s non-

radiografickou axSpA tvoří 16–37 % z kohorty pacientů se zánětlivou bolestí v zádech.⁵ Průměrné zpoždění diagnózy od prvních příznaků (obvykle bolestí v zádech) se udává v rozmezí 7–10 let.

Při hodnocení skupin s AS a non-radiografickou axSpA byly zjištěny některé podobnosti a zároveň určité rozdíly. Pacienti s non-radiografickou axSpA jsou častěji ženy, mají kratší trvání nemoci než muži a mívají nižší hodnotu CRP a menší strukturální změny na RTG páteře⁵ (obr. 4). Co je naopak shodné u kohorty s non-radiografickou axSpA a AS, je forma klinických projevů, aktivity nemoci, stupně bolesti, zhoršení funkce, zhoršení kvality života a přítomnost komorbidit.⁶

Obr. 4



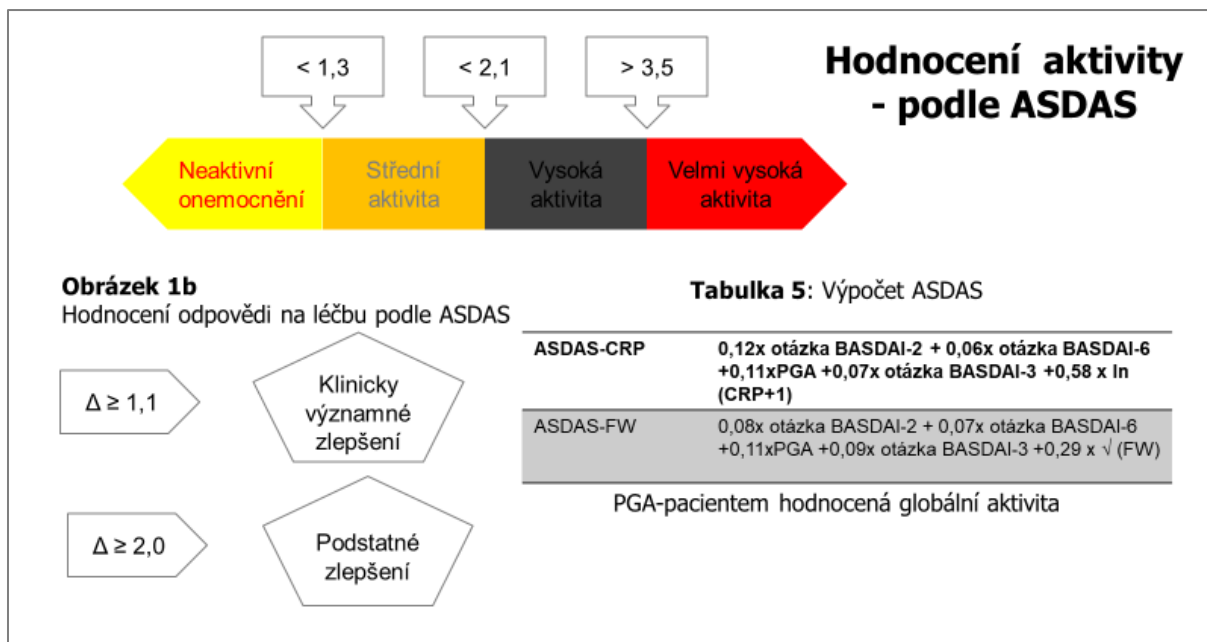
Zdá se tedy logické, že při postupném získávání dat o potenciální závažnosti non-radiografické axSpA začaly být prováděny studie u pacientů s non-radiografickou axSpA s biologickými léky modifikujícími průběh onemocnění (bDMARDs), na jejichž základě pak byly některé bDMARDs akceptovány regulačními agenturami pro indikaci u pacientů s non-radiografickou axSpA. Zajímavé je že toto učinila Evropská léková agentura (EMA) v Evropě dříve než Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ve Spojených státech amerických. Inovovaná Doporučení EULAR již také uvádějí stejné terapeutické postupy u obou forem axSpA, i když mírně odlišně definují indikované pacienty pro tuto léčbu, jak bude uvedeno dále.

Terapie non-radiografické axiální SpA

Základem úspěšné léčby je přesná a časná diagnostika. Dále by měla být nemoc charakterizována jednak z hlediska fenotypické manifestace, přítomnosti periferních projevů a také extraskeletálních manifestací (uveitida, idiopatický střevní zánět, psoriáza), které mohou být zásadní pro výběr preparátu. Dalším důležitým bodem je určení aktivity onemocnění. Dlouhodobě byl nejčastěji užívaným ukazatelem aktivity axSpA nástroj BASDAI (Bath

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), což je dotazník, který vyplňuje pacient, a proto je plně odrazem jeho subjektivních obtíží. Prahovou hodnotou pro biologickou léčbu bývalo skóre BASDAI vyšší než 4. Aktuálně se začíná více používat dotazník ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), který zahrnuje navíc CRP. Prahovou hodnotou by mělo být ASDAS více než 2,1 a cílem stav nízké aktivity, tzn. ASDAS méně než 1,3 (obr. 5).⁷

Obr. 5



Terapie axSpA by měla být komplexní a skládat se z léčby nefarmakologické, farmakologické, eventuálně by měla zahrnovat i léčbu chirurgickou.⁸

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba je základem léčby každého pacienta s diagnózou axSpA. Měla by zahrnovat edukaci pacienta včetně jeho motivace k pravidelnému cvičení. Pacient by měl cvičit každý den. Velmi se osvědčuje kombinace domácího individuálního cvičení pacienta se skupinovým cvičením v odborném zařízení. Doporučuje se i cvičení ve vodě a také lázeňská léčba. Vhodná je také další fyzikální léčba a ergoterapie.

Farmakologická léčba

Základem léčby každého pacienta na začátku onemocnění je aplikace nesteroidních antirevmatik (NSA). Při dlouhodobé aplikaci NSA si musíme být vědomi jejich možných nežádoucích účinků, a to především gastrointestinálních a kardiálních. Je však známo, že pacienti trpící SpA tyto léky relativně dobře snášejí. To může být mimo jiné dáno také faktem, že jde o mladší nemocné, kteří mají také méně komorbidit a méně často užívají další léky. Kromě NSA mají určitou evidenci o účinnosti také konvenční analgetika a ve výjimečných případech je možné použít i slabé a silné opioidy.

Nikdy nebyla jednoznačně prokázána účinnost systémově podávaných glukokortikoidů (GK) u SpA, nicméně z registrů vyplývá, že je užívá téměř polovina pacientů s axSpA. Je také

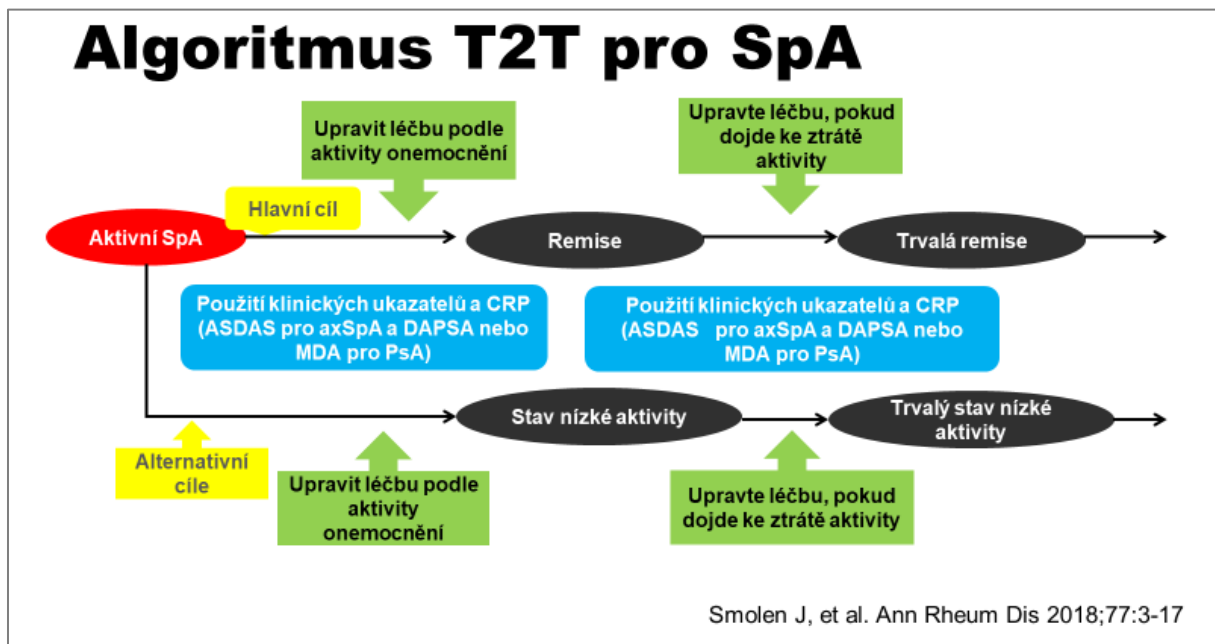
nutno myslet na možnost vyvolání nebo zhoršení příznaků osteoporózy u pacientů s AS. Naopak doporučovaným postupem je aplikace lokálně podávaných GK do kloubů či šlachových pochev. Rovněž tak je nutné zmínit fakt, že většina konvenčních syntetických DMARDs (csDMARDs) včetně metotrexátu není u SpA účinná. Jedinou výjimkou je sulfasalazin (SAS) u pacientů s periferní artritidou.

Biologická léčba

Dle doporučení EULAR/ASAS je k biologické léčbě indikován pacient s radiografickou axSpA, u něhož selhává standardní léčba, což představuje podávání nejméně dvou NSA v maximální dávce po dobu čtyř týdnů, terapeutický pokus se SAS u periferních forem a jednu aplikaci lokálního GK při mono(oligo)artritidě.^{8,9} Aktivita onemocnění by měla být vysoká, což znamená, že hodnota ASDAS je více než 2,1 a skóre BASDAI více než 4. Pozitivní by měl být i názor revmatologa. Jediný rozdíl je v hodnocení aktivity u non-radiografické axSpA, kde by měl být podle doporučení EULAR buď pozitivní výsledek vyšetření pomocí MRI nebo zvýšená hodnota CRP. V Doporučeních České revmatologické společnosti ČLS JEP je uvedeno jako podmínka zvýšení hodnoty CRP i pozitivní nález na MRI.¹⁰ Vychází z dat, která prokazují, že právě tito pacienti mají největší šanci na dobrou odpověď na léčbu a jejich léčba je i vysoce farmakoekonomická.

Jako strategie léčby SpA, a to především při použití biologických léků, byl navržen koncept léčby k cíli (T2T) pro léčbu SpA¹¹ (obr. 6).

Obr. 6



Stále více se prosazuje, aby preferovaným cílem léčby byla hodnota ASDAS nižší než 1,3; toto skóre se jeví jako vhodnější ukazatel než dříve používané kritérium parciální remise. Při nedosažení stanoveného cíle je vhodné provést u pacienta switch na léčbu jiným biologickým přípravkem. Druhý biologický lék je u pacientů s SpA účinný, i když poněkud méně než první biologický lék. Není také prokázáno, zdali je vhodné změnit za druhý anti TNF nebo lék s jiným mechanismem účinku jako je např. blokátor IL-17. Otázkou také zůstává, jaká je vhodná strategie po dosažení cíle léčby. Studie, kterou jsme provedli v Praze při hodnocení

pacientů z registru, prokázala, že u pacientů ve stavu nízké aktivity onemocnění je možné snížit dávku či prodloužit interval podávání biologického léku, aniž by u většiny z nich docházelo ke klinickému zhoršení. Limitací studie je, že zahrnovala převážně pacienty s AS, a nikoliv s non-radiografickou axSpA.²

Je však nutné také konstatovat, že docílení trvalé remise po odnětí léčby bDMARDs je velmi vzácné až nemožné a že u většiny pacientů dochází k relapsu onemocnění.

Biologické léky u non-radiografické axiální SpA

Systematický přehled o účinnosti anti-TNF preparátů u non-radiografické axSpA publikoval v roce 2017 Sepriano¹³ (obr. 7).

Obr. 7

Účinnost anti TNF ASAS20, ASAS40 u pacientů s nr ax SpA					
Léky	Počet pacientů	Čas (týdny)	Odpověď na léčbu (%)	Odpověď na placebo (%)	NNT
ASAS 20					
Etanercept	215 (EMBARC)	12	52,4	36,1	6,1
Infliximab	-	-	-	-	-
Adalimumab	185 (ABILITY-1)	12	51,6	30,9	4,8
Golimumab	198 (GO-AHEAD)	16	71,1	40,0	3,2
Certolizumab	96 (RAPID-axSpA)	24	65,2	24,0	2,4
ASAS 40					
Etanercept	215 (EMBARC)	12	33,3	14,8	5,4
Infliximab	40 (Barkham 2009)	16	61,1	17,6	2,3
Adalimumab	185 (ABILITY-1)	12	36,3	14,9	4,7
Golimumab	198 (GO-AHEAD)	16	56,7	23,0	3,0
Certolizumab	96 (RAPID-axSpA)	24	56,5	14,0	2,7

Sepriano A, et al. RMD Open 2017;3:e000396; doi:10.1136/rndopen-2016-000396

V době prováděné analýzy byly testovány v indikaci non-radiografické axSpA adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab a infliximab. S výjimkou infliximabu také postupně všechny anti-TNF přípravky tuto indikaci od regulačních agentur získaly (obr. 8). V posledním roce pak byla publikována nová studie s certolizumabem¹⁴ a zatím ve formě abstraktu rovněž studie se secukinumabem¹⁵.

TNF inhibitory v současné době schválené pro léčbu nr-axSpA v Evropě

- EMA doporučila schválení čtyř subkutánních biologíí (TNFis) pro léčbu nr-axSpA (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept a Golimumab)

	Adalimumab ¹	Certolizumab pegol ²	Etanercept ³	Golimumab ⁴
Molekula	Humánní moklonální protilátka	PEGylovaný fragment Fab monoklonální protilátky	Fúzovaný protein	Humánní monoklonální protilátka
Výrobní společnost	Abbvie	UCB	Amgen	Janssen
Dávka pro nr-axSpA	40 mg SC každé 2 týdny	Počáteční dávka 400 mg SC v týdnu 0, 2 a 4 a následně 200 mg SC každé 2 týdny nebo 400 mg SC každé 4 týdny	50 mg SC/týdně	50 mg SC 1x měsíčně
Způsob podání	Subkutánní	Subkutánní	Subkutánní	Subkutánní
Biologický poločas	14 dní	14 dní	2,9 dne	12 dní
Datum schválení EU	Červen 2012	Září 2013	Červen 2014	Červen 2015
Země se schválením	Evropská unie	Evropská unie	Evropská unie, Austrálie, Singapur	Evropská unie, Austrálie, Singapur

1. Sieper J, et al. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815–22. 2. Landewé R, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47. 3. Dougados M, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2091–102. 4. Sieper J, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2702–12.

Jedním z prvních anti-TNF léků zkoušených u non-radiografické axSpA byl adalimumab ve studii ABILITY¹⁶. Primárním cílem byla odpověď ASAS 40 v týdnu 12. Po podávání adalimumabu bylo této odpovědi dosaženo v 36 % oproti 14 % po podávání placeba ($p = 0,01$). Na základě této studie byla získána pro adalimumab indikace k léčbě non-radiografické axSpA rozhodnutím EMA, nikoliv však v USA, kde FDA tuto indikace nedoporučil. Problémem bylo zpětné vyhodnocení pacientů ze skupiny non-radiografické axSpA, které dospělo k závěru, že se jedná již o stadium radiografické. Nejistoty kolem studie ABILITY vlastně zahájily diskusi nad celým konceptem non-radiografické axSpA a především nad spolehlivostí hodnocení sakroiliitidy na MRI. Etanercept byl zkoušen v indikacích non-radiografické axSpA ve studiích ESTHER¹⁷ a EMBARK¹⁸. Metodologicky již bylo lépe zvládnuto hodnocení zobrazovacích vstupních kritérií. Ve studii ESTHER bylo ASAS 40 v týdnu 48 dosaženo v 70 % oproti 30,6 % při podávání sulfasalazinu. Ve studii EMBARK pak bylo dosaženo ASAS 20 v týdnu 12 v 33,3 % po podávání etanerceptu a ve 14,8 % po podávání placeba. Velice významnou studií byla RAPID-axSpA s certolizumabem, protože zahrnovala širší spektrum pacientů s axSpA, tzn. jak pacienty s AS, tak s non-radiografickou axSpA. Primárního cíle bylo v týdnu 12 dosaženo (ASAS 20, 63 % vs. 38 %). Tato studie prokázala stejnou účinnost certolizumabu u radiografické i non-radiografické formy axSpA.¹⁸ Protizánětlivý účinek certolizumabu byl ve studii prokázán také snížením intenzity zánětu při kvantitativním hodnocení sakroiliakálních kloubů magnetickou rezonancí. Posledním anti-TNF preparátem, který byl zkoušen v indikaci léčby non-radiografické axSpA, pak byl golimumab ve studii GO-AHEAD.¹⁹ Primárního cíle ASAS 20 v týdnu 16 bylo dosaženo v 71 % proti 40 % po podávání placeba.

Lze tedy konstatovat, že všechny anti-TNF preparáty prokázaly účinnost u non-radiografické axSpA. Nicméně stále ještě zůstává nezadatelná část pacientů s nedostatečnou klinickou odpovědí. Je proto logické hledání nových biologických léků pro léčbu spondyloartritid. Mnohé bDMARDs, které prokázaly příznivý účinek v léčbě revmatoidní artritidy, nebyly takto úspěšné u pacientů trpících SpA (anti-IL-1, anti-IL-6, rituximab, abatacept).

Prvním úspěšným přípravkem s jiným mechanismem účinku byl inhibitor IL-17 secukinumab.²⁰ Secukinumab byl úspěšně zkoušen v indikaci léčby psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. U ankylozující spondylitidy to byly programy MEASURE I–III²¹, ve kterých byla prokázána výborná klinická účinnost, ale i vliv na zpomalení rentgenové progresy. Recentně byla prezentována studie PREVENT. Šlo o studii fáze III klinického zkoušení se secukinumabem proti placebu u pacientů s non-radiografickou axSpA podle kritérií ASAS. Primárním cílem byla odpověď ASAS v týdnu 16. Byly použity dva terapeutické režimy secukinumabu s indukční fází a bez indukční fáze. V obou skupinách bylo dosaženo signifikantního zlepšení po léčbě secukinumabem oproti podávání placeba. V současné době je předložena žádost o úhradu secukinumabu v této indikaci.

Závěr

Biologické DMARDs, konkrétně anti-TNF a anti-IL-17 (secukinumab), jsou účinné při ovlivnění symptomů non-radiografické axiální SpA. Pro jejich indikaci u pacientů s diagnózou non-radiografické axSpA jsou v současné době platná kritéria Státního ústavu pro kontrolu léčiv (obr. 9). V současné době se očekává získání indikace secukinumabu pro diagnózu axSpA a probíhají studie s druhým inhibitorem IL-17 ixekizumabem.

Obr. 9

Indikační omezení SUKL pro nr ax SpA

- Indikace nr ax SpA (etanercept, adalimumab, certolizumab a golimumab)
 - BASDAI > 4 (dvě kontroly)
 - nejméně 2 NSA 1 měsíc selhání
 - selhání SAS u periferních forem
 - selhání léčby lokálními glukokortikoidy
 - **pozitivní nález na MRI a CRP > 2x nad normu**
- Odpověď 50 % redukce BASDAI nebo absolutní změna o 2

Literatura

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. ASAS criteria for peripheral spondyloarthritis and spondyloarthritis general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
3. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369–1374. doi: 10.1136/ard.2010.145995
4. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of

- chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1998–2001. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201945
5. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis* 2015;18:736–741. doi: 10.1111/1756-185X.12579
 6. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:556–562. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.009
 7. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24. doi: 10.1136/ard.2008.094870.
 8. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
 9. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000396.
 10. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu ankylozující spondylitidy. *Čes Revmatol* 2012;1:4–11.
 11. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
 12. Závada J, Uher J, Sisol K, et al. A tailored approach to reduce dose of anti – TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with AS over 1 year: a propensity – matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:96–102.
 13. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000396. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000396
 14. Deodhar AS, Gensler LS, Kay J, et al. A 52-Week randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2019;71:1101–1111. Doi: 10.1002/art.40866
 15. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova A, et al. Secukinumab 150 mg significantly improved signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a phase 3 double blind, randomized, placebo-controlled study. 2019 ACR/ARP Annual Meeting, October 23, 2019; Abstract Number L21.
 16. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis results of a randomised, placebo controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815–822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201766
 17. Song IH, Weiß A, Hermann KG, Haibel H, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:823–825. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202389

18. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, 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 Rheumatol* 2014;66:2091–2102.
19. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702–2712. doi: 10.1002/art.39257.
20. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilová E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* 2017;19:285. DOI:10.1186/s13075-017-1490-y
21. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Secukinumab 150 mg significantly improved signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2019;71(Suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-150-mg-significantly-improved-signs-and-symptoms-of-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-results-from-a-phase-3-double-blind-randomized-placebo-controlled-study/>. Accessed November 5, 2019.