

Spondiloartrit serüveninde yeni kanıtlar ve gelecek

New evidence and future in the adventure of spondyloarthritis

Bayram Farisoğulları, Ali İhsan Ertenli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Son yıllarda hem aksiyel spondiloartrit (axSpA) hem de periferik spondiloartrit (pSpA) için tedavi seçenekleri, immünopatolojik bilgilerdeki gelişmelere bağlı olarak önemli ölçüde genişlemiş ve böylece hedefli tedavilerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Son yirmi yılda spondiloartrit (SpA) tedavisinde tümör nekroz faktör inhibitörü (TNFi) geliştirilmesi ve onaylanması, daha önce etkili bir tedavinin yetersiz olduğu SpA yönetiminde devrim yaratmıştır. Son yıllarda TNFi biyobenzerleri infliximab, adalimumab ve etanercept geliştirilmiş, etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir ve bu ilaç sınıfı için maliyeti azaltmaya başlamıştır. Psöriyatik artrit (PsA) için bazı yeni ilaçlar klinik olarak geliştirilmektedir; anti-interlökin (IL)-17 reseptör antikorları brodalumabın faz 3 verileri vardır, ancak klinik program kişilerde intihar düşüncesi nedeniyle kesilmiştir. PsA tedavisi için ayrıca anti-IL17A/F antikorları bimekizumab, IL-23'ün alt birimi p19'a karşı antikorlar olan guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab ve birkaç Janus Kinaz (JAK) inhibitörü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. AxSpA'da IL-23'ün anti-P40 veya anti-P19 ile hedeflenmesi, belirgin bir iyileşme göstermemiştir ve bu biyolojik ilaçların gelişmeleri bu endikasyonda kesintiye uğramıştır. Apremilast faz 3 çalışmasında birincil son noktasına ulaşamamıştır. Risankizumab ankilozan spondilite (AS) etkinliği göstermemiştir. Bimekizumab da dahil olmak üzere diğer bazı ilaçlar AS'de çalışma aşamasındadır ve etkinlik verileri şu anda açık değildir. AS'de tofacitinib'in bir faz 3 çalışması devam etmektedir (ClinicalTrials.gov NCT03502616). Son derece seçici bir JAK 1 inhibitörü olan filgotinib'in bir faz 2 çalışmasında, yakın zamanda aktif AS'li hastalarda primer son noktaya ulaşıldığı bildirilmiştir. Diğer seçici JAK 1 inhibitörü olan upadacitinib PsA ve AS'deki çalışma sonuçlarında etkili olduğu gösterilmiştir. SpA'da JAK inhibisyonunun optimal dozu ve seçiciliği henüz belirlenmemiştir. Mikrobiyomun AS'deki önemli rolünün belirlenmesi aynı zamanda aktif bir araştırma alanıdır ve AS hastalarında yerleşik mikrobiyomu hedefleyen tedaviler gelecekte olabilir. Aminopeptidaz genleri ERAP1 ve ERAP2'nin AS ile güçlü genetik birleşmesiyle, axSpA'da denemek üzere endoplazmik retikulum aminopeptidazların küçük moleküllü inhibitörlerini geliştirmek için çalışmalar da devam etmektedir. Non-radyografik axSpA (nr-axSpA) için etkili biyolojik tedaviler TNFi ile sınırlı iken çok yakın zamanda secukinumab ve ixekizumabın faz 3 çalışmalarında nr-axSpA'da etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur. Şu anda nr-axSpA tedavisi için kayıtlı hiçbir JAK inhibitörü çalışması yoktur, ancak AS'deki faz 3 çalışmaları başarılı olursa nr-axSpA çalışmasının olması da muhtemeldir. Son olarak, SpA'da gelecekteki yeni tedavi hedefleri patofizyolojik bilgilerin artmasına paralel olarak mikrobiyota ve integrinler dahil olmak üzere barsak-SpA etkileşiminin hedeflenmesi, innate lenfoid hücreler,

Abstract

In recent years, treatment options for both axial spondyloarthritis (axSpA) and peripheral spondyloarthritis (pSpA) have expanded significantly due to improvements in immunopathological information, thus allowing the use of targeted therapies. The development and validation of tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) in spondyloarthritis (SpA) over the past two decades has revolutionized SpA management where previously effective treatment was inadequate. In recent years, TNFi biosimilars have been accepted for infliximab, adalimumab and etanercept, and have been shown to be effective and safe, and have begun to reduce costs for this class of drugs. Some new drugs for psoriatic arthritis (PsA) are being developed clinically. Anti-interleukin (IL)-17RA antibody brodalumab has phase 3 data, but the clinical program has been discontinued due to suicidal ideation in individuals. Studies on anti-IL17A/F antibody bimekizumab, antibodies against the subunit p19 of IL-23, guselkumab, tildrakizumab and risankizumab and several Janus Kinase (JAK) inhibitors are ongoing. Targeting IL-23 with anti-P40 or anti-P19 in axSpA did not show any significant improvement, and the development of these biological drugs was interrupted by this indication. Apremilast could not reach the primary end point in phase 3 study. Risankizumab did not show efficacy in ankylosing spondylitis (AS). Some other drugs, including Bimekizumab, are in the process of working in AS, and efficacy data are not currently available. A phase 3 study of tofacitinib in AS is ongoing (ClinicalTrials.gov NCT03502616). A phase 2 study of filgotinib, a highly selective JAK 1 inhibitor, has recently been reported to have reached the primary endpoint in patients with active AS. Upadacitinib, another selective JAK 1 inhibitor, has been shown to be effective in the study results in PsA and AS. The optimal dose and selectivity of JAK inhibition in SpA has not yet been established. Determining the important role of microbiome in AS is also an active area of research and treatments targeting the microbiome located in AS patients may be in the future. Studies are ongoing to develop small molecule inhibitors of the endoplasmic reticulum aminopeptidases to try in axSpA, with the strong genetic combination of Aminopeptidase genes ERAP1 and ERAP2 with AS. While effective biological therapies for non-radiographic axSpA (nr-axSpA) are limited to TNFi, secukinumab and ixekizumab were found to be effective and safe in nr-axSpA in phase 3 studies very recently. There are currently no registered JAK inhibitor studies for the treatment of nr-axSpA, but it is likely that there will be nr-axSpA trials if phase 3 studies in AS are successful. Finally, in parallel with the increase in pathophysiological information, future new treatment targets in SpA allow us to comment on targeting the intestinal-SpA interaction, including microbiota and integrins,

İletişim / Correspondence:

Ali İhsan Ertenli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Öz

mukozal değişmeyen T hücreleri, innate NK T hücreleri gibi hücrel aktörler üzerine yoğunlaşabileceği yorumlarını yapmamıza izin verir. Doktor ve hastalar için tedavi hedeflerinin çoğalması ve böylece SpA tedavi spektrumunun genişlemesi heyecan vericidir. Aynı zamanda bu çeşitlilik, tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken farklılıklar ile daha kişiselleştirilmiş bir tedavi stratejisi gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Spondiloartrit tedavisi, spondiloartritte yeni kanıtlar, spondiloartritte yeni tedaviler, spondiloartritte gelecek tedavisi

Giriş

1. Spondiloartritte Klasik Tedavi Yaklaşımı

Spondiloartrit (SpA) terimi ankilozan spondilit (AS), radyografik olmayan aksiyel SpA (nr-axSpA), farklılaşmamış spondiloartrit (USpA), reaktif artrit (ReA), psöriyazis ve enflamatuvar barsak hastalıklarına (İBH) eşlik edebilecek artrit ve spondiliti içeren bir hastalık grubunu belirtir.^[1] Geçmişten günümüze SpA grubu hastalıkların tedavisinde önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Klasik olarak AS yıllarca yalnız non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile tedavi edilen bir hastalık olmuştur. 1980'li yıllardan sonra, sülfasalazin AS tedavisinde kısmen kullanılmaya başlanmıştır. Diğer konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD) ise yalnızca periferik artrit olan hastalarda kullanım alanı bulmuştur. AS'de ilk olarak TNF inhibitörü (TNFi) ilaçların etkili olduğunun gösterilmesi ve sonrasında hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla SpA grubu hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır.^[2-5]

SpA'lar baskın tutulum bölgelerine bağlı olarak aksiyel SpA (axSpA) ve periferik SpA'ya (pSpA) ayrılabilir. NSAİİ'ler ve fizyoterapi gibi ilaç dışı seçenekler, axSpA ve pSpA için ilk basamak tedavilerdir. csDMARD'lar pSpA'lı hastalar için bir sonraki adım olarak önerilmektedir. csDMARD'lar pSpA'ları olanlardan sadece psoriatik artrit (PsA) çalışılmıştır ve etkinlikleri sınırlı kalmıştır. pSpA'nın aksine, axSpA'da csDMARD'ların kullanımını öneren veri henüz bulunmamaktadır. Oral ya da parenteral kortikosteroidler ve lokal uygulanan kortikosteroidler pSpA için faydalı olabilirken aksiyel hastalıkta kullanımını destekleyen kanıt yoktur. Önceki tedavilere rağmen persistan orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip olan SpA hastaları, TNFi kullanımı için uygun hastalardır. TNFi başlangıçta romatoid artrit (RA) için geliştirilmiş olup daha sonra AS ve nr-axSpA dahil olmak üzere bir dizi enflamatuvar hastalık için etkili olduğu ve benimsendiği gösterilmiştir. Son yirmi yılda SpA'da TNFi geliştirilmesi ve onaylanması, daha önce etkili bir tedavinin yetersiz olduğu SpA yönetiminde devrim yaratmıştır. TNFi ile hastaların normal aktiviteye ve

Abstract

on cellular actors such as innate lymphoid cells, mucosal associated invariant T cells, innate NK T cells. It is exciting for the doctor and patients to increase the treatment goals and thus expand the SpA treatment spectrum. At the same time, this diversity requires a more personalized treatment strategy with the differences to be considered in the choice of treatment.

Keywords: Spondyloarthritis treatment, new evidence in spondyloarthritis, new treatments in spondyloarthritis, future treatment in spondyloarthritis

yaşam kalitesine dönmesini sağlayan remisyon veya düşük hastalık aktivitesi sağlanabilmektedir. TNFi'nin hem pSpA hem de axSpA hastalarında önemli bir klinik etkiye sahip olduğu, geniş klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verilerinde gösterilmiştir. TNFi psöriyazis, üveit gibi ekstraartiküler semptomlar üzerinde de etkili bir tedavidir. Ancak TNFi'nin kullanımı TNFi'lerine yanıt olmaması, rezidüel hastalık aktivitesinden dolayı kısmi bir cevap olması, zamanla yanıt kaybı görülmesi, TNFi kullanımına bağlı yan etkiler, tolere edilebilirlik sorunları ve/veya eş tanılar nedeniyle sınırlı olabilir. SpA tedavisinde karşılaşılan zorluklar, diğer terapötik hedefler için kapsamlı bir araştırma başlatmıştır ve SpA için yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. Son yıllarda hem axSpA hem de pSpA için tedavi seçenekleri, immünoopatolojik bilgilerdeki gelişmelere bağlı olarak önemli ölçüde genişlemiştir, böylece hedefli tedavilerin kullanılmasına olanak sağlamıştır.^[6-10] Patogenezi anlamaktaki nihai hedefin daha iyi bir tedavi hedefi sağlamak olduğu göz önüne alındığında, SpA patogenezinin iyi bilinmesi tedavi seçeneklerini artıracaktır.

2. Patogenez

SpA patogenezi son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Çeşitli klinik görünümlere sahip bir hastalık grubu olan SpA'nın patogenezinde birkaç faktör önemlidir. Bu faktörler barsak mikrobiyomu^[11], innate lenfoid hücreler^[12] ve hastalığın hedeflediği anatomik yapılarıdaki mekanik stresdir.^[13] Barsak mikrobiyomu muhtemelen patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır, ancak SpA tedavisi için bağırsak mikrobiyomunun hedeflenmesi ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.^[14] Hastalığın hedeflediği anatomik yapılar, axSpA için aksiyel iskelet boyunca tutulan entezler ve pSpA için periferik eklemlerdir. Hastalık patogenezinde entezit temel etkidir. Entezit ve enflamasyonu takiben iyileşme sürecinin yeni kemik yapımı şeklinde ortaya çıkması bu grup hastalığın diğer artropatilerden temel farklılığıdır. Patogenezdeki en büyük zorluk, vertebralarda ligamentlerin kartilaja bağlandıkları yer olan entezislerde, paradoksal görünebilecek iki farklı süreç olan osteoklastik ve osteoblastik süreçlerin ardışık ortaya çıkmasıdır. Osteoklastik süreçte

bazen kemik kaybı görülen enflamasyon ön planda iken, osteoblastik süreçte sindesmitlere yol açan yeni kemik oluşumu görülür. Yeni kemik oluşumu bazen tüm vertebral sütunu sert bir bambu omurgasına dönüştürebilir. SpA patogenezinin kapsamlı bir hipotezinin hem enflamatuvar osteoklastik hem de osteoblastik süreçleri ele alması gerekmektedir.^[15-18] Böylelikle yeni tedavi hedefleri daha kolay geliştirilebilir.

SpA patolojisinde majör mediatörler siklooksijenaz, TNF -alfa ve interlökin (IL)-17A'dır. Klinik çalışmalardan elde edilen gözlemlerde, bu üç sitokinin hedeflendiği spesifik tedavilerin SpA'lı hastaların önemli kısmında etkili olduğu görülmüştür. Son yıllardaki çalışmalar TNF alfa ve IL-17 sitokinlerinin SpA patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. IL-23 ve IL-6 gibi sitokinlerin en azından aksiyel hastalıkta anlamlı olmadığı gösterilmiştir.^[19-23] Sitokin yollarının daha iyi bilinmesi gelecekteki tedavilerde başarıyı artırır. Genetik katkı diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi SpA'da da önemlidir. En büyük genetik katkı, insan lökosit antijeni - [human leucocyte antigen (*HLA-B27*)] genindedir, ancak HLA-B27'nin varlığı kesinlikle gerekli değildir. Ayrıca HLA dışı genler de rol oynamaktadır.^[24,25]

Patogeneze yer alan önemli sitokinler ve bu sitokinlerin hedeflendiği tedaviler ile ilgili yeni gelişmeler tek tek ele alınmıştır.

3. Sitokinler ve Tedaviler

TNF inhibitörlerinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek

RA patogenezinde TNF'nin önemli rolünün gösterilmesi ve sonrasında RA tedavisinde TNF inhibitörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla romatolojide biyolojik ilaç devri başlamıştır. Bu süreçte sürpriz bir şekilde AS'de TNFi tedavilerinin etkili olduğu görülmüştür. Bu durum ilk başlarda sürpriz olmuştur çünkü AS'li hastaların serum ve dokularında TNF düzeyi RA'ya göre oldukça düşüktür. İlk olarak infliksimab ile başlayan AS-TNF inhibitörü tedavi ilişkisi, diğer anti TNF'lerin de etkisinin gösterilmesi ve hem kısa hem de uzun dönem sonuçlarının çok iyi olmasıyla hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır ve hastalığın ilerlemesinin durdurulabileceğini göstermiştir. Global olarak AS için beş TNFi etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol önceki yıllarda onaylanmıştır. En son onay intravenöz golimumab formuna alınmıştır. Infliksimab hariç TNFi'lerinin tümü, nr-axSpA'nın tedavisinde Avrupa'da ve dünyanın başka yerlerinde onaylanmıştır. Bu sitokin inhibitörleri daha sonra PsA, İBH, psöriyaziste endikasyon almıştır.^[26]

Biyobenzerler yani kalite, güvenlik ve etkinlik bakımından "orjinal" TNFi ile hemen hemen aynı olduğu gösterilen ilaçlar Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde yaygın olarak kabul görmektedir. Çoğunlukla bu ajanlar, farmakolojik eşdeğerlik ve tipik olarak RA'da olan çalışmalar temelinde onaylanır. AxSpA gibi diğer endikasyonlardaki onaylar bu kanıtlara dayanmaktadır. Bugüne kadar, çok sayıda infliksimab, adalimumab ve etanersept biyobenzerleri tanıtılmış, iyi kabul edilmiş ve etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Böylelikle maliyeti daha düşük olan biyobenzer ilaçlar sayesinde bu endikasyonda ilaç harcamaları azalmaya başlamıştır.^[26,27] TNFi tedavisinde yeni gelişmeler biyobenzerlere yoğunlaşmıştır.

IL-17 inhibitörlerinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, doku analizi ve prelinik modeller, IL-23/-17 yolunun, axSpA da dahil olmak üzere SpA'nın patogenezindeki anahtar rolünü tanımlamıştır. 1993 yılında IL-17A sitokini, sonrasında da diğer aile üyeleri olan IL-17A-F keşfedilmiştir. Başlıca IL-17 kaynaklarından biri olan T helper (Th)17 hücresi, 2005 yılında keşfedilmiştir. Th17 hücresinin ve IL-17 gibi hücre üretilerinin psöriyazis, PsA ve axSpA patogenezinde önemli bir katkı sağladığı gösterilmiştir. Th17 hücreleri dışında diğer lenfosit tipleri, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler dahil olmak üzere IL-17 üreten başka hücreler de vardır. IL-17, AS'de vertebra kemik iliğinde, özellikle CD3 T hücreleri yerine nötrofillerde ekspresye edilir. Çeşitli çalışmalar AS'li hastalarda yüksek IL-17 ve Th17 hücreler olduğunu göstermektedir. HLA-B27'nin natural killer (NK) hücrelerle etkileşimi, IL-17 üretiminin artmasına neden olur. Bu çalışmalar IL-17 ve IL-17 üreten hücrelerin spinal enflamasyon, patolojik kemik oluşumu ve üveit, aort hastalığı ve psöriyazis gibi ilişkili durumlar dahil olmak üzere, SpA'nın çeşitli manifestasyonlarında rol oynadığını göstermektedir.^[26,28]

IL-17A'yı inhibe eden iki ilaç, secukinumab ve ixekizumab, axSpA'da etkinlik göstermiştir. Secukinumab AS tedavisi için onaylanmıştır; ixekizumab da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu ilaçlar psöriyazis ve PsA tedavisi için de onaylanmıştır. Bir IL-17 A ve F inhibitörü olan bimekizumab, psoriasis ve PsA'da etkinlik göstermiştir. AxSpA'daki çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Bir IL-17 reseptör inhibitörü olan brodalumab, psöriyazis için onaylanmış ve PsA'da etkinlik göstermiştir. AS'de bir çalışma planlanmıştır, ancak ilacın intihar artırma konusundaki endişelerden dolayı başlatılamamıştır.^[26,29,30]

IL-17 blokajının enfeksiyöz olmayan üveitlerde sınırlı etkinliği olduğu görülmektedir. Bu gözlemler, hastalıklı dokudaki sitokin varlığının mutlaka eşit olmadığını

vurgulamaktadır. Ayrıca, hem secukinumab hem de brodalumabın Crohn hastalığını daha da kötüleştirebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle IL-17A'nın diğer hastalıklarda ve lokasyonlarda pro-enflamatuvar rolünün aksine, barsak mukozasında belki de barsak mikrobiyomunun etkileşimi yoluyla negatif bir bağışıklık düzenleyici işlev görebilir.^[26]

Bu ilaçların tedavi donanımımıza eklenmesi, ilk tedavi seçiminizi genişletmek ve önceki tedavilerin etkili olmadığı ya da zamanla etkinliğini yitirdiği takdirde kullanılabilir olması nedeniyle önemlidir.

İnterlökin 23 İnhibitörlerinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek

IL-23'ün pro-enflamatuvar rolü psöriyazis, PsA ve axSpA gibi hastalıkların çalışmalarında gösterilmiştir. Th17 hücrelerinin veya yerleşik lenfositlerin IL-23 uyarımı IL-17, IL-22 ve TNF gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artmasına neden olur. IL-23 reseptör geninin ve AS'nin bilinen bir ilişkisi vardır. Bu nedenle IL-23'ün inhibisyonunun axSpA'nın tedavisinde faydalı etkiler sağlayabileceği, psöriyazis ve PsA'da gösterilen faydalarına benzer şekilde olacağı düşünülür. İBH'de çalışmalar devam etmektedir.^[26,31]

Ustekinumab

Ustekinumab, IL-23 ve IL-12'nin ortak p40 alt ünitesine karşı yönlendirilmiş bir hümanize monoklonal antikordur. Her 3 ayda bir 45 veya 90 mg dozunda psöriyazis, PsA ve ülseratif kolit tedavisi için onaylanmıştır. Ustekinumabın 90 mg'lik dozu 20 AS'li hastanın açık etiketli bir çalışmasında test edilmiştir. Hastaların %65'inde ASAS40 yanıtı alınmıştır ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) enflamasyon düzelmiştir.^[26,31]

Risankizumab

Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan ve böylece sitokini inhibe eden bir monoklonal antikordur. Psöriyazis ve PsA'nın ön çalışmalarında etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte AS'de yapılan bir faz 2 çalışması, plasebodan farklılık göstermemiştir. Bu yüzden AS'de bu ilacın daha da gelişmesine devam edilmemiştir.^[26,32]

Tildrakizumab

Tildrakizumab, P19 alt birimine bağlanarak IL-23'ü inhibe eder ve bir faz 2 çalışması devam etmektedir. Tildrakizumab çalışmasının sonuçları beklenmesine rağmen, IL-23'ün inhibisyonu yoluyla etki gösteren ilaçların axSpA'daki iki çalışmada başarısız olması, tildrakizumabın axSpA'da başarılı bir tedavi yolu olacağından şüphe

uyandırmaktadır. IL-17 inhibisyonunun tedavide başarı sağlayıp IL-23 inhibisyonunun başarı sağlayamaması ile ilgili olası neden, vertebradaki immün hücre popülasyonlarının IL-23'ten bağımsız IL-17 üretime olasılığıdır. Hayvan çalışmalarına dayandırılan başka bir olasılık, periferik eklemlerde ve entezislerde olan bazı enflamatuvar yolların omurgadakilerden farklı olabileceği ve bu vücut bölgelerinde farklı patolojik bulgulara yol açabileceğidir. Bu sonuçlar, ilaçları test etmek için insanlarda iyi tasarlanmış, plasebo kontrollü çalışmalar yapmanın önemini vurgulamaktadır.^[26,33]

4. Hedefli Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

Fosfodiesteraz 4 (PDE-4) inhibitörü apremilast ve janus kinaz (JAK) inhibitörü tofasitinib de dahil olmak üzere spesifik pro-enflamatuvar hücre içi yolları hedefleyen birçok oral ilacın RA, PsA ve/veya psöriyaziste etkinliği kanıtlanmıştır. Diğer bir JAK inhibitörü olan barisitinib RA için onaylanmıştır. Filgotinib ve upadasitinib dahil olmak üzere diğer birçok JAK inhibitörü, RA ve PsA için geliştirilmektedir.^[26]

Apremilast

Fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan Apremilast, TNF ve diğer pro-enflamatuvar enflamatuvar sitokinleri azaltır. PsA ve psöriyazis tedavisi için onaylanmıştır. AS çalışmasında aktif hastalığı olan ve plasebo grupları arasında Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI) düzelme açısından fark görülmemiştir (POSTURE çalışması, clinicaltrials.gov NCT01583374).^[26,34]

Tofasitinib

Tofasitinib, otoimmün enflamatuvar durumların tedavisi için geliştirilen ilk JAK inhibitörüdür. Molekülün tasarımına bağlı olarak, bağışıklık hücrelerini aktif hale getirebilecek çeşitli sitokinler için heterodimerik reseptörleri kontrol eden JAK1, 2 veya 3 çiftlerini ve TYK2 moleküllerini inhibe ederler. Tofasitinib tercihi olarak JAK1 ve 3'ü inhibe eder ve birkaç anahtar pro-enflamatuvar sitokinden gelen sinyalleri azaltır. Tofasitinib, RA ve PsA tedavisi için onaylanmıştır. Psöriyaziste etkili olduğu görülmesine rağmen, ilaç FDA tarafından onay alamamıştır. Tofasitinib, bir faz 2 çalışmasında 208 AS hastasında test edilmiştir. On ikinci haftadaki ASAS 20 yanıtı, sırasıyla tofasitinib 5 ve 10 mg ve plasebo kolunda %63, %67 ve %40 oranında alınmıştır. MRG ile ölçülen enflamasyonun azaldığı da gösterilmiştir. AS'de bir faz 3 çalışması halen devam etmektedir.^[26,35,36]

Filgotinib

Diğer bir JAK inhibitörü olan filgotinib, JAK1'i daha çok inhibe etmektedir. Filgotinib 263 AS hastasının olduğu faz 2 çalışmasında test edilmiştir. On ikinci haftada filgotinib 200 mg ile tedavi edilen hastaların %76'sında, plasebo ile tedavi edilenlerin %40'ında ASAS 20 yanıtı elde edilmiştir ve ASAS 40 yanıtları sırasıyla %38 ve %19 olarak bulunmuştur. Filgotinib ile MRG'de omurga ve sakroiliak eklemlerde enflamasyonun belirgin şekilde azaldığı, fonksiyon ve yaşam kalitesinde artış olduğu görülmüştür. AxSpA'yı tedavi etmek için etkili oral immünomodülatör ilaçların mevcudiyeti, parenteral ilaçları kullanmak konusunda tereddüt eden bir hasta grubunun tedavi seçeneğini genişletecektir. Ayrıca parenteral biyolojik tedavi etkinliğinde önemli bir sorun olan ilaca karşı gelişen antikorların, oral ilaçlar ile ilgili önemli bir sorun yaratmadığı da belirtilmektedir.^[26,37]

5. Bispesifik Antikor Tedavisinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Biyolojik tedavilerin sağladığı güçlü sitokin sinyali blokajına rağmen, birçok hastada sadece kısmi veya geçici bir etki olmaktadır. Bu durum bazı durumlarda biyolojik maddeye karşı immünojenisiteye atfedilebilir, ancak neden altta yatan otoimmünitede farklılık ve/veya plastisite olabilir. Bununla birlikte, farklı biyolojiklerin eş zamanlı kullanımı yoluyla çoklu sitokinlerin inhibisyonu, üstün etkinlik göstermemiştir ve yan etkilerle sınırlandırılmıştır. Monoklonal antikor (mAb) teknolojisindeki ilerlemelerle birden fazla moleküler türün tek bir terapötik ilaç tarafından hedeflenmesi sağlanabilmektedir. Örneğin, ABT-122, hem IL-17 hem de TNF'ye karşı çift değişkenli bir mAb'dir. Erken evredeki PsA ve RA hastalarının küçük bir çalışmasında adalimumab ile benzer güvenlik profiline sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca metotreksat yanıtı yetersiz olan PsA'lı hastaların faz 2 çalışmasında, adalimumab ile karşılaştırıldığında ACR70 yanıtında (ADA %31,5 ve %15,3; p<0,05) ve PASI75 (%77,6 ve %57,6; p<0,05) yanıtında ABT-122 üstünlüğüne dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Buna karşılık, hem IL-17 hem de TNF'yi hedef alan bir mAb olan COVA322'nin psöriyaziste yapılan bir faz 1b/2a çalışması, güvenlik kayguları nedeniyle sonlandırılmıştır (NCT02243787, yayınlanmadı).^[38]

İki biyolojik ilacı birleştiren orijinal deneyler, sinerjik kombinasyonların yeterince düşük dozları ile çalışılmadığı için eleştirilebilir. Bununla birlikte, bispesifik ve trispesifik reaktiflerin bir dezavantajı, yalnızca sabit sitokin blokaj oranlarının test edilmesine izin vermesidir. Ancak SpA'da hastalık, eş tanılar ve patogenezdaki sitokin farklılıkları göz önüne alındığında gerçekçi bir seçenek olabilir.^[38]

Patogenezdaki bu gelişmelerle birlikte SpA'da yeni tedaviler güncelliğini korumaktadır. SpA'da güncel kanıtlar ve gelecek tedaviler PsA, radyografik axSpA ve nr-axSpA'ya ayrılarak tekrar gözden geçirilmiştir.

6. Spondiloartrit Subgruplarında Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Psöriyatik Artritte Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Son yıllarda PsA patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte birçok yeni biyolojik ajan ortaya çıkmıştır ve randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) etkinlikleri gösterilmiştir. IL-23 ve IL-12'nin p40 alt birimine bağlanan bir mAb olan ustekinumab, PsA'da TNFi olmayan onaylı ilk biyolojik olmuştur. İki pivotal faz 3 çalışmasında, ustekinumabın PsA'da periferik artrit, entezit, daktilit ve psöriyazis üzerindeki etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda radyografik ilerlemeyi engellediği ve daha önce TNFi'ye maruz kalan hastalarda etkinliğinin daha düşük olduğu bulunmuştur. İlaç yan etkisi konusunda TNFi ile benzerdir. PsA'da TNFi ile kafa kafaya çalışmaları yoktur. Ustekinumabın eklem üzerinde TNFi'lerine göre daha düşük ve daha yavaş yanıt verme eğilimi bulunmaktadır. Ancak deri üzerinde iyi bir etkinlik göstermesi, bu ilacın TNFi cevapsız ve geniş deri hastalığı olan PsA hastalarında iyi bir seçenek olabilmektedir.^[9,39]

Küçük molekülü ilaç olan Apremilast, PsA'nın tedavisi için de onaylanmıştır. TNFi ile kafa kafaya çalışmaları olmamasına rağmen, PsA'da eklem ve deri üzerinde klinik etkinliği TNFi ile karşılaştırıldığında ılımlı görünmektedir. Daktilit ve entezit üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir ve yapısal ilerlemeye etkisi değerlendirilmemiştir. Ancak, oral uygulama ve izleme gereksinimlerinin olmayışı, daha hafif bir hastalığın tedavisi için prebiyolojik bir tedavi olarak kullanılmasına olanak sağlayabilir.^[9,39]

IL-17A'yı hedef alan iki mAb, psöriyazis ve PsA'da onaylanmıştır. PsA çalışmalarında, IL-17 blokajının eklem etkinliği, TNF blokajına benzerdir; oysa, deri etkinliği, TNF blokajına göre üstündür. Secukinumab, başlangıçta plak psöriyazisin tedavisi için ve sonradan ise AS ve PsA tedavisi için onaylanan anti-IL-17 sınıfındaki ilk ajandır. Secukinumab, iki önemli çalışmada artrit, entezit, daktilit, deri ve yaşam kalitesinde iyi sonuçlar göstermiştir ve TNFi naif ve TNFi dirençli hastalarda yapısal ilerlemeyi inhibe etmiştir. Başka bir anti-IL-17A olan ixekizumab çok benzer klinik ve radyografik etkinlik göstermiştir. İxekizumab PsA için onaylanmıştır. Her iki IL-17A inhibitörü, bu ilaç sınıfı mekanizmasını yansıtan, doza bağımlı hafif mantar enfeksiyonları ile

ilişkilidir.^[9,40] Daha yakın zamanda, hem IL-17A hem de IL-17F arasında paylaşılan bir homolog epitopa yönelik hümanize bir mAb olan bimekizumab, psöriyazis ve PsA'da erken dönem klinik çalışmalarında ümit verici sonuçlar göstermiştir. Gerçek bispesifik antikolar da dahil olmak üzere hem IL-17A hem de F'yi nötralize eden diğer biyolojik maddeler şu anda geliştirilmektedir.^[38]

Brodalumab IL-17A, IL-17F ve diğer IL-17 izoformlarının biyolojik aktivitesini inhibe eden IL-17 reseptörüne (IL-17R) karşı bir insan mAb'dir. Brodalumab, böylece spesifik sitokinlerin hedeflenmesinden çok daha geniş bir IL-17 sinyal blokajı uygular. Brodalumab, Japonya ve ABD'de psöriyazis tedavisi için lisans aldı ve kısa bir süre sonra Avrupa pazarlarında yerini alacaktır.^[38]

Abatasept, artrit klinik etkinlik göstermiştir, ancak PsA hastalarında radyografik progresyonun yanı sıra diğer kas-iskelet sistemi semptomlarına daha az yarar sağlamıştır. Yine, TNFi ile karşılaştırıldığında az bir etki gösterdiği bulunmuştur.^[9,39]

Son olarak, PsA için bazı yeni ilaçlar klinik olarak geliştirilmektedir. IL-17R antikoru brodalumabın faz 3 verileri vardır, ancak klinik program kişilerde intihar düşüncesi nedeniyle kesilmiştir. Anti-IL17A/F antikoru bimekizumab, IL-23'ün alt birimi p19'a karşı antikolar olan guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab ve birkaç JAK inhibitörü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.^[9]

Bu tedavilerin klinik uygulamada olup olmayacağı ve ne zaman onaylanacağı, çalışmalarla belirlenmeye devam edilecektir.

Radyografik Aksiyel Spondiloartritte Yeni Kanıtlar ve Gelecek

AxSpA'da ortaya çıkan yeni tedavi seçeneklerinin sayısı PsA'dan daha azdır. AS için onaylanan TNFi dışındaki tek hedefli tedavi bir anti-IL-17A monoklonal antikoru olan secukinumabdır.^[9] Aktif AS tedavisi için secukinumabın etkinliği ve güvenliği, iki faz 3 RKC'de secukinumab 150 mg için gösterilmiştir. MEASURE 1 ve 2 çalışmalarında primer son nokta olan 16. haftada ASAS 20 yanıtı, plasebo grubunda %28-29 iken secukinumab 150 mg grubunda %61 olarak bulunmuştur. MEASURE 2 çalışmasının Post-hoc analizi, 16. haftada secukinumab için 150 mg ASAS20 yanıt oranlarının TNFi naif hastalarda %68 ve önceden TNFi alanlarda %50 olduğu bulunmuştur. Belirgin bir şekilde, secukinumab tedavisi radyografilerde düşük radyografik progresyona ve MRG'de spinal enflamasyonun gerilemesine yol açmıştır.^[41] Bu çalışmaların bir sonucu olarak, secukinumab, aktif AS tedavisi için geniş çapta ruhsat almıştır.

Başka bir IL-17A antagonisti olan Ixekizumabın, hem biyolojik naif hastaların plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında hem de daha önce TNF'lerine yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan hastaların plasebo/aktif kontrollü faz 3 çalışmasında aktif AS'de etkinliği gösterilmiştir.^[26] Hem TNFi naif hem de TNFi dirençli hastalarda iki çalışmada, klinik belirti ve semptomların yanı sıra fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde etkinlik göstermiştir. Güvenlik profili, hafif mantar enfeksiyonları açısından hafif bir artış ile PsA'daki gibidir.^[9] Radyografik ilerleme, TNFi ile kafa kafaya çalışmalar ve nr-axSpA'da daha fazla veri elde edildikçe bu ilacın axSpA tedavisindeki yerinin tam olarak tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

Anti-IL-23 tedavileri, IL-23'ün patogenetik rolü ve psöriyazis ve PsA'da IL-23 inhibisyonunun başarılı olması izlenerek AS'de test edilmiştir.^[26] IL-23'ün anti-P40 veya anti-P19 ile hedeflenmesi, axSpA'da belirgin bir iyileşme gösterememiştir ve bu biyolojik ilaçların gelişmeleri bu endikasyonda kesintiye uğramıştır.^[10] Bununla birlikte, anti-IL-23 tedavisi, IL-17A inhibisyonunun aksine, IL-23 p40 inhibitörü olan ustekinumab axSpA'da faz 3 çalışmasında, IL-23 p19 inhibitörü olan risankizumab ise AS'de faz 2 çalışmasında etkinlik gösterememiştir.^[26]

Apremilast faz 3 çalışmasında birincil son noktasına ulaşamamıştır. Risankizumab AS'de etkinlik göstermemiştir. Bimekizumab da dahil olmak üzere diğer bazı bileşikler AS'de çalışma aşamasındadır ve etkinlik verileri şu anda açık değildir.^[9]

Küçük molekülü inhibitörler ve özellikle JAK inhibitörleri, RA, İBH ve PsA dahil olmak üzere bir dizi immün aracılı enflamatuvar hastalıklar için pazara girmektedir. Aktif AS hastalarında, oral JAK 1/3 inhibitörü olan tofasitinibin 12 haftalık bir faz 2 çalışması, MRG son noktalarının iyileştirilmesi de dahil olmak üzere, başka durumlar için bildirilen benzer güvenlik profiliyle etkinlik göstermiştir. Son derece seçici bir JAK 1 inhibitörü olan filgotinibin yakın zamanlı bir faz 2 çalışmasında, aktif AS'li hastalarda hem primer son noktaya ulaşıldığı hem de hastalarda önemli iyileşmelerin hedeflendiği sekonder son noktaya ulaşıldığı bildirilmiştir. PsA ve AS'de diğer seçici JAK 1 inhibitörü olan upadasitinib (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03178487) ile gelişim planlanmaktadır. Upadasitinib tedavisi ile ilgili çalışmalardan eklem üzerinde deriden ve periferik eklem üzerinde aksiyel tutulumdan daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. SpA'da JAK inhibisyonunun optimal dozu ve seçiciliği ile ilgili çalışmalar sürmektedir.^[26]

Mikrobiyomun AS'deki önemli rolünün belirlenmesi aynı zamanda aktif bir araştırma alanıdır ve AS hastalarında yerleşik mikrobiyomu hedefleyen tedaviler gelecekte

olabilir. AxSpA alanındaki birçok araştırmacı, intestinal disbiyozun axSpA'nın ortaya çıkışı olduğuna inanmaktadır, bu nedenle bu bölgeyi hedef alan tedaviler gelecekte tam axSpA fenotipinin gelişmesini önleme potansiyeline sahip olabilir. Aminopeptidaz genleri ERAP1 ve ERAP2'nin AS ile güçlü genetik ilişkisi nedeniyle, axSpA'da endoplazmik retikulum aminopeptidazların küçük moleküllü inhibitörlerini geliştirmek için çalışmalar da devam etmektedir.^[42]

Aksiyel SpA'da etkili bulunmayan biyolojik ilaç sınıfları bulunmaktadır. RA'da etkinliğini gösterilen IL-1 inhibitörü anakinra, IL-6 reseptör inhibitörü tosilizumab, T hücresi modülatörü abatacept ve B hücresi ablatörü Rituximab gibi birçok ilaç axSpA'da yeterli etkinlik gösterememiştir. Bu sonuçlar, eklemlerin sinoviyal dokularındaki enflamasyonun azaltılmasında etkili olan tüm immünomodülatör ajanların, özellikle omurga gibi farklı anatomik alanlarda farklı immünolojik yollar, osteit ve entesit içeren axSpA patolojisinde etkili olmayacağı noktasını güçlendirmektedir.

Non-radyografik Aksiyel Spondiloartritte Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Non-radyografik axSpA için etkili biyolojik tedaviler TNFi ile sınırlı iken çok yakın zamanda secukinumab ve ixekizumabın faz 3 çalışmalarında nr-axSpA'da etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur.^[42,43]

Şu anda kayıtlı nr-axSpA tedavisi için hiçbir JAK inhibitörü çalışması yoktur, ancak AS'deki 3. faz çalışmalarının başarılı olup olmadığını takip etmesi muhtemeldir. Bununla birlikte, IL-17A inhibitörlerinin başarısından sonra JAK inhibitörlerinin AS'deki ümit verici erken faz sonuçları, bunların gelecekte nr-axSpA tedavi paradigmasına katılabileceğini düşündürmektedir.^[44]

Sonuç

Spondilaortrit ve ekstra-artiküler bulgularının tedavi cevabı homojen değildir. Bu durum, patofizyolojik bilgiden tedavi stratejileri geliştirmenin sınırlarını göstermektedir. Hastalığın çeşitli fenotipik sunumları altta yatan farklı enflamatuvar ve immünolojik yollara sahip olabilir. Doktor ve hastalar için tedavi hedeflerinin çoğalmasa ve böylece SpA tedavi spektrumunun genişlemesi heyecan vericidir. Aynı zamanda bu çeşitlilik, tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken farklılıklar ile daha kişiselleştirilmiş bir tedavi stratejisi gerektirir. Özellikle erken tedavi, kombinasyon tedavisi, kişiselleştirilmiş tedavi, hedefe yönelik tedavi ve sıkı kontrol gibi tedavi stratejileri SpA'da hedeflenmeli midir ve yararlı mıdır? Bu stratejileri doğrulamak için ne tür kanıtlar üretilmelidir? Ve bu stratejilerin klinik pratikte uygulanmasını önleyebilecek engeller nelerdir? Tedaviye bir anti-TNF veya bir anti-

IL17 ile başlamak daha mı iyidir? JAK inhibitörlerinin bu durumda konumu ne olabilir? Biyolojik ve/veya sentetik, DMARD kombinasyonu için bir yer var mı? Zamanlama ve tedavi dizisi (kombinasyon tedavileri dahil) nasıl olmalıdır? Bu sorular, bu ilaçların hastalığın çeşitli evrelerine ve fenotiplerine göre değerlendirilmelidir.^[10]

Bir başka önemli soru ise tedavi stratejisidir: SpA hastalarının farklı alt grupları farklı tedaviler gerektirmeli mi? Aksiyel hastalık içinde AS ve nr-axSpA'nın spesifik tedavilere farklı yanıt gösterdiğine dair kanıt yoktur. Bu en iyi TNFi için kanıtlanmıştır. Aynı durum pSpA için de geçerlidir: farklı TNFi sadece PsA'da değil, aynı zamanda diğer pSpA'da da etkinlik göstermiştir. Bunun PsA için onaylanmış diğer ilaçlar için de geçerli olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. PSpA'da ek bir soru, hastaların artrit ve entesit/daktilite göre sınıflandırılması gerekliliğidir. Hayvan verilerine dayanarak, entezitin daha fazla IL-23/IL-17'ye bağımlı olabileceği varsayılmaktadır. Bununla birlikte, diğer modeller hem IL-23'ün sinovit için ilişki düzeyini hem de TNF'nin entezit için ilişki düzeyini göstermiştir. Buna göre TNF, ustekinumab ve IL-17 inhibitörü ile PsA çalışmalarında entezit/daktilite önemli iyileşmeler görülmüştür. Açık kafa kafaya verilerin yokluğunda, tedavide gruplara ayırma için güçlü bir kanıt yoktur.^[9] Aksiyel ve periferik hastalığın ötesinde, ekstraartiküler bulgular SpA'da grup tedavi stratejisi için net bir temel oluşturur. Crohn hastalığında etanercept ve secukinumab için geçerli olmayan ancak mAb TNFi ve ustekinumab için olan net bir etkinlik gösterilmiştir. RKÇ ile doğrudan daha az güçlü bir şekilde desteklenmesine rağmen, mAb TNFi, üveit tedavisi için daha etkili olabilir.^[9] AxSpA'da, bazı tartışmalara rağmen TNFi'nin osteoproliferasyon üzerinde kanıtlanmış bir etkisi olmadığı ancak secukinumabın prelinik verilerinden ve ilk klinik kanıtlarından önemli bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez, iyi tasarlanmış klinik çalışmalarda şimdi zorunlu onay gerektirir. AS'de radyografik progresyonu karşılaştıran anti-IL-17'ye karşı anti-TNF çalışması devam etmektedir.^[9]

Son olarak, SpA'da gelecekteki yeni tedavi hedefleri neler olabilir? Patofizyolojik bilgi arttıkça, aynı zamanda mikrobiyota ve integrinler dahil olmak üzere barsak-SpA etkileşiminin hedeflenmesi, innate lenfoid hücreler, mukozal değişmeyen T hücreleri, innate NK T hücreleri gibi hücrel aktörler üzerine yorumlar yapmamıza izin verecektir.^[10]

Sonunda tüm bu gelişmeler, bir tedavi stratejisinin etkinliği için doğru hastada doğru tedavi kullanımını vurgulamaktadır. Bu yeni ve yaklaşmakta olan tedaviler pahalı

olduğu için bunun medikoeconomik etkileri olacaktır, ancak aynı zamanda birçok potansiyel fayda da sağlayabileceği için heyecan vericidir.^[10]

Kaynaklar

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-37.
2. Dougados M, Dijkman B, Khan M, Maksymowycz W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):iii40-50.
3. Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs* 2005;65:2111-27.
4. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-31.
5. Sieper J, Braun J. New treatment options in ankylosing spondylitis: a role for anti-TNF α therapy. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 3):iii58-61.
6. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-91.
7. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1388-96.
8. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD011321.
9. van Mens LJJ, van de Sande MGH, Baeten DLP. New treatment paradigms in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:79-86.
10. Wendling D. New targeted therapies in spondyloarthritis: what are the limits? *Immunotherapy* 2019;11:557-60.
11. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:687-702.
12. Venken K, Elewaut D. New immune cells in spondyloarthritis: Key players or innocent bystanders? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:706-14.
13. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:703-10.
14. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:319-25.
15. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:221.
16. Baum R, Gravalles EM. Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16.
17. Lories RJ, Schett G. Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:555-67.
18. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731-41.
19. Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthritis. *Mol Immunol* 2014;57:38-43.
20. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
21. Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis—from clinical trials to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(suppl_6):vi23-vi8.
22. Poddubnyy D, Sieper J. What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor alpha, interleukin 17, or both? *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1145-50.
23. Bridgewood C, Watad A, Cuthbert RJ, McGonagle D. Spondyloarthritis: new insights into clinical aspects, translational immunology and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:526-32.
24. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:797-815.
25. Chatzikiriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. Non-HLA genes in ankylosing spondylitis: what meta-analyses have shown? *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:735-9.
26. Mease P. Emerging Immunomodulatory Therapies and New Treatment Paradigms for Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21:35.
27. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2016;165:565-74.
28. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annu Rev Med* 2016;67:337-53.
29. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs* 2019;79:433-43.
30. Preuss CV, Quick J. Ixekizumab. *StatPearls. Treasure Island (FL)* 2020.
31. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol* 2018;201:1605-13.
32. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:1-8.
33. Bangert C, Kopp T. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy* 2018;10:1105-22.
34. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* 2017;77:459-72.
35. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:719-30.
36. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77:1987-2001.
37. Westhovens R. Clinical efficacy of new JAK inhibitors under development. Just more of the same? *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i27-i33.
38. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* 2018;77:175-87.

39. Kawalec P, Holko P, Mocko P, Pilc A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018;38:189-201.
40. Shirley M, Scott LJ. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis *Drugs* 2016;76:1135-45.
41. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
42. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis & Rheumatology* 2020.
43. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2020;395:53-64.
44. Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther* 2019;6:165-77.