

# Ist eine Hemmung der röntgenologischen Progression bei axialer Spondyloarthritis möglich?

## Is a Retardation of Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis Possible?

### Autoren

Denis Poddubnyy<sup>1,2</sup>, Joachim Sieper<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- 2 Epidemiologie, Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin

### Schlüsselwörter

Spondyloarthritis, Spondylitis, röntgenologische Progression, Ankylose, Syndesmophyt

### Key words

spondyloarthritis, spondylitis, radiographic progression, ankylosis, syndesmophyte

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0994-9786>

Online-Publikation: 29.8.2019

Akt Rheumatol 2019; 44: 352–359

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Denis Poddubnyy

Medizinische Klinik für Gastroenterologie,  
Infektiologie und Rheumatologie

Campus Benjamin Franklin

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Hindenburgdamm 30

12203 Berlin

Tel.: +49 30 450 514 582

denis.poddubnyy@charite.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Strukturschäden bei der axialen Spondyloarthritis (axSpA) entstehen in der Regel zunächst in den Sakroiliakalgelenken und später in der Wirbelsäule. Während die Entwicklung von Strukturschäden an den Sakroiliakalgelenken v. a. für die Diagnose und Klassifizierung relevant ist (nicht-röntgenologische vs. röntgenologische axSpA), haben Strukturschäden an der Wirbelsäule, die v. a. auf den Prozess der Knochenneubildung (Entwicklung von Syndesmophyten mit knöcherner Ankylose) zurückzuführen sind – eine klare Relevanz für die langfristige Prognose bei der Erkrankung. Strukturschäden bei der axSpA werden in der Regel auf konventionellen Röntgenaufnahmen des Achsen skeletts beurteilt und daher häufig als röntgenologische Progression bezeichnet. In dieser Übersichtsarbeit werden die Möglichkeiten der Prävention und/oder Verzögerung der röntgenologischen Progression bei Patienten mit axSpA diskutiert.

### ABSTRACT

Structural damage in axial spondyloarthritis (axSpA) develops usually first in the sacroiliac joints and later in the spine. While development of structural damage in the sacroiliac joints is mostly relevant for diagnosis and classification (non-radiographic vs. radiographic axSpA), structural damage in the spine – that is mostly attributable to the process of new bone formation (development of syndesmophytes resulting in bony ankylosis) – has a clear relevance for the long-term outcome of the disease. Structural damage in axSpA is usually assessed on plain radiographs and, therefore, is frequently referred to as radiographic progression. In this review, ways of prevention and/or retardation of radiographic progression in patients with axSpA will be discussed.

## Einleitung

Spondyloarthritis (SpA) werden heutzutage primär in axiale (ax) und periphere SpA aufgeteilt. Je nach Ausmaß des röntgenologischen Nachweises von strukturellen Schäden am Knochen in den Sakroiliakalgelenken und in der Wirbelsäule wird axSpA weiter in nicht-röntgenologische (nr-) oder röntgenologische (r-) axSpA un-

terteilt. Die letztere Form wird aus Tradition heraus auch heute noch als ankylosierende Spondylitis (AS) oder Morbus Bechterew bezeichnet.

Struktureller Schaden bei der axialen Spondyloarthritis (axSpA) entsteht in der Regel zunächst in den Sakroiliakalgelenken und später in der Wirbelsäule. Die Standardmethode zur Erfassung des Schadens ist nach wie vor das Röntgenbild, weshalb man die struk-

turelle Progression häufig als röntgenologische Progression bezeichnet. Während die Entwicklung von Strukturschäden an den Sakroiliakalgelenken v. a für die Diagnose und Klassifizierung relevant ist (nicht-röntgenologisch vs. röntgenologisch), ist der Strukturschaden in der Wirbelsäule für eine Langzeitprognose bei der axSpA relevant, da sie zusammen mit der Krankheitsaktivität das Ausmaß der Funktionseinschränkung bestimmen.

Strukturelle Schäden an der Wirbelsäule bei der axSpA sind v. a auf den Prozess der reaktiven Knochenneubildung (Entwicklung von Syndesmophyten mit knöcherner Ankylose) in den von der Entzündung betroffenen Bereichen zurückzuführen. In der aktuellen Arbeit werden Wege zur Prävention und/oder Verzögerung der strukturellen Schäden im Achsenskelett bei Patienten mit axSpA diskutiert.

## Sakroiliakalgelenke

### Beurteilung der strukturellen Progression

Die röntgenologische Beurteilung von Sakroiliakalgelenken zur Erkennung der röntgenologischen Sakroiliitis war viele Jahre lang die einzige Möglichkeit, entzündliche bzw. postentzündliche Veränderungen (Erosionen, subchondrale Sklerosierung, Gelenkspalterweiterung oder -einengung) bei Patienten mit axSpA/AS vor der Entwicklung knöcherner Veränderungen in der Wirbelsäule darzustellen. Infolgedessen wurde die definitive röntgenologische Sakroiliitis ( $\geq$  Grad II beidseitig oder  $\geq$  Grad III einseitig) in die modifizierten New Yorker Kriterien für AS (1984) [1] (**Box. 1**) als obligatorisches Kriterium zusätzlich zu den klinischen Kriterien aufgenommen. In den folgenden Jahren wurden diese Kriterien nicht nur zur Klassifizierung, sondern auch zur Diagnose von axSpA/AS herangezogen. Es war jedoch klar, dass sich im Röntgen sichtbare strukturelle Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken erst nach Monaten bis Jahren entwickeln. Die frühzeitige Erkennung von axSpA wurde durch die Einführung der Magnetresonanztomografie (MRT) ermöglicht, die in der Lage ist, aktive Entzündungen (Osteitis oder Knochenmarködem) vor der Entwicklung von strukturellen Schäden darzustellen. Aber auch strukturelle (post)entzündliche Veränderungen können mittels MRT erfasst werden [2]. Die Standardsequenzen (T1 und T2-gewichtete Sequenzen) haben gewisse Einschränkungen bei der Detektion von Erosionen und Ge-

lenkspaltveränderungen [3]. Mit der Einführung der sogenannten VIBE (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) Sequenz scheint dieses Problem weitestgehend gelöst zu sein [4].

Sakroiliakalgelenke haben eine komplexe 3-dimensionale Konfiguration mit großen individuellen anatomischen Variationen. Zudem lässt die verwendete Definition der röntgenologischen Sakroiliitis viel Raum für subjektive Interpretationen: Insbesondere der Unterschied zwischen möglichen (Grad I) und kleinen definitiven Anomalien (Grad II) ist schwer fassbar. Tatsächlich zeigten van Tubergen et al. (2003) die größte Variabilität (niedrigste Übereinstimmung) für Sakroiliitis Grad I und II [5]. Die gleiche Studie stellte nicht nur die Reliabilität sondern auch die Validität der Beurteilung der strukturellen Schädigung der Sakroiliakalgelenke auf einem Röntgenbild in Frage: Im Vergleich zur Computertomografie (die als „Goldstandard“ für die Bewertung von Strukturveränderungen gilt, aber wegen der hohen Strahlenexposition – zumindest im Falle einer konventionellen Technik – nicht als universelles bildgebendes Verfahren empfohlen wird) zeigten die Röntgenstrahlen eine Sensitivität von etwa 80 % und eine Spezifität von etwa 70 % für den Nachweis von strukturellen Veränderungen.

Es gibt scheinbar keine großen Unterschiede zwischen den konventionellen Beckenübersichtsaufnahmen und den gezielten Aufnahmen von Sakroiliakalgelenken (wie z. B. Aufnahme nach Ferguson), was die Beurteilbarkeit der Sakroiliitis betrifft [6]; erfahrungsgemäß kann man aber den Gelenkspalt bei der Ferguson-Aufnahme meist besser beurteilen, da beim konventionellen Bild der Spalt im oberen Drittel anatomiebedingt oft nicht einsehbar ist (**Abb. 1**).

Trotz der beschriebenen Limitationen bleibt eine Röntgenaufnahme der Sakroiliakalgelenke das erste empfohlene bildgebende Verfahren beim Verdacht auf axSpA [7] und wird im Rahmen von Kohortenstudien auch zur Beurteilung der strukturellen Progression in den Sakroiliakalgelenken herangezogen.

### Natürlicher Verlauf und klinische Relevanz der strukturellen Progression

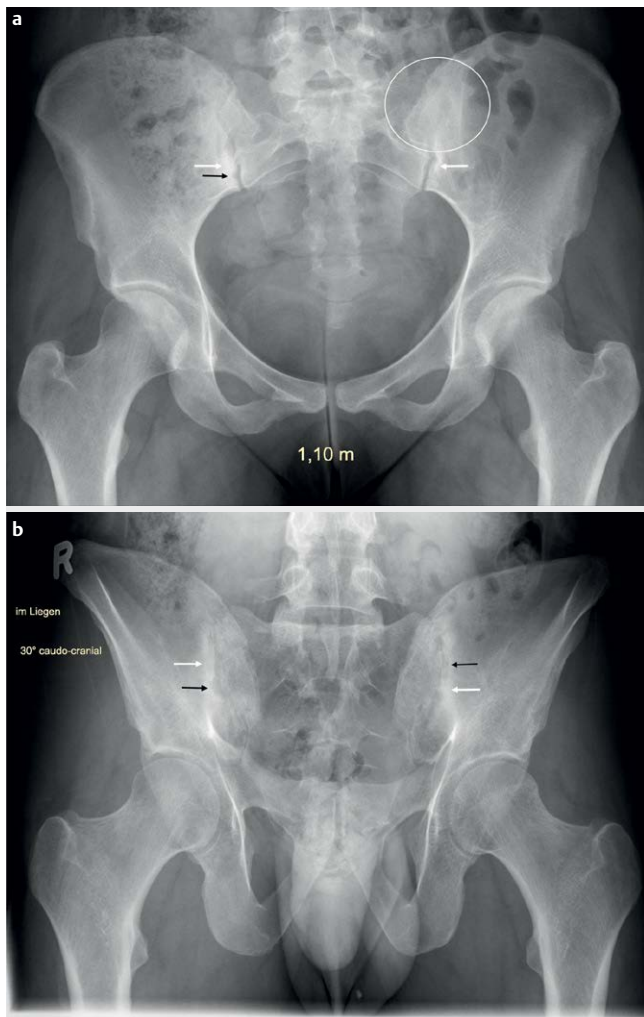
Es gibt mehrere Studien, die versucht haben, die Schnelligkeit der röntgenologischen Progression in den Sakroiliakalgelenken und insbesondere die Progressionsrate von der nr- zur r-axSpA zu untersuchen [8].

Die Rochester Epidemiologie-Projektstudie, die 83 Patienten mit einer neuen Diagnose einer nr-axSpA untersuchten, die auch die ASAS-Kriterien erfüllten, berichtete über eine Progressionsrate von 19 % (16 von 83 Patienten) nach 10,6 Jahren Beobachtung. Die mittlere Zeit bis zur Progression betrug 5,9 Jahre. Es war die erste Studie, die die Unterschiede in der Progressionsgeschwindigkeit zwischen Patienten, die die Anforderungen der klinischen und bildgebenden Arme von ASAS axSpA Kriterien erfüllen, präzise schätzte. Interessanterweise war das Fortschreiten zur r-axSpA bei Patienten, die den bildgebenden Arm der Kriterien erfüllten, signifikant häufiger und schneller (28 %; Medianzeit bis Progression 4,8 Jahre) als bei Patienten, die den klinischen Arm der ASAS-Kriterien erfüllten (17 %; Medianzeit bis Progression 6,8 Jahre); Hazard Ratio für Progression 3,50 (95 % CI 1,15 bis 10,6) [9]. In der GESPIC-Kohorte (German Spondyloarthritis Inception Cohort) wurde bei 12 % der Patienten mit nr-axSpA (n = 95) eine röntgenologische Progression zu r-axSpA nach 2 Jahren festgestellt. Gleichzeitig erfüllten 3 von 115 Patienten (3 %), die zunächst als r-axSpA/AS eingestuft wur-

#### BOX 1

##### Röntgenologische Graduierung der Sakroiliitis [1].

<b>Grad 0</b>	normal
<b>Grad 1</b>	verdächtige Veränderungen
<b>Grad 2</b>	minimale Veränderungen, d. h. umschriebene Erosionen oder Sklerosierung ohne wesentliche Gelenkspalterweiterung oder -einengung
<b>Grad 3</b>	eindeutige Veränderungen (Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterungen oder -einengungen, partielle Ankylose)
<b>Grad 4</b>	fortgeschrittene Veränderungen, totale Ankylosierung



► **Abb. 1** Konventionelle Beckenübersicht (A) und eine Beckenübersicht nach Ferguson von Patienten mit axialer SpA. **a** Subchondrale Sklerosierung (weiße Pfeile), Erosion (schwarzer Pfeil). Der Gelenkspalt auf der linken Seite kommt verwaschen zur Darstellung und wirkt erweitert, was allerdings aufgrund der anatomischen Überlagerung nicht sicher beurteilt werden kann. Das Bild entspricht einer röntgenologischen Sakroiliitis von Grad II beidseits. **b** Subchondrale Sklerosierung (weiße Pfeile) und Erosionen (schwarze Pfeile) mit Gelenkspalterweiterung rechts und Verschmälerung links. Der Gelenkspalt kommt in der gesamten Länge gut zu Darstellung. Das Bild entspricht einer röntgenologischen Sakroiliitis von Grad III beidseits.

den, nach 2 Jahren Beobachtung die modifizierten New York Kriterien für AS nicht mehr. Die röntgenologische Progression war bei Patienten mit erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) schneller [10]. Die DESIR (Devenir des Spondyloarthropaties Indifférenciées Récentes) Kohorte umfasste 708 Patienten, deren neuauftretende entzündliche Rückenschmerzen durch Rheumatologen als „sehr suggestiv für SpA“ bewertet wurden. Insgesamt hatten 326 Patienten mit axialer SpA zum Zeitpunkt des Einschlusses keine definitive röntgenologische Sakroiliitis. Nach 2 Jahren Follow-up entwickelten 16 (4,9%) dieser Patienten eine definitive röntgenologische Sakroiliitis im Sinne von modifizierten New York Kriterien für AS. Gleichzeitig erfüllten 5,8% der Patienten mit der r-axSpA die modifizierten New York Kriterien im Jahr 2 nicht mehr, was die hohe

Variabilität in der Interpretation von Röntgenaufnahmen von Sakroiliakgelenken unterstreicht [11]. Die 5-Jahres-Datenanalyse zeigte eine Progressionsrate von 6,8% und eine Regressionsrate von 4,8% [12]. HLA-B27-Positivität, erhöhtes CRP und aktive Sakroiliitis bei der MRT waren die Hauptfaktoren, die mit einer Progression von der nr-axSpA zu r-axSpA in der DESIR-Kohorte assoziiert waren. Somit spielt entzündliche Aktivität eine große Rolle bei der Entwicklung von strukturellen Schäden an den Sakroiliakgelenken. Es muss an dieser Stelle betont werden, dass Patienten mit dem höchsten Risiko einer Progression, die innerhalb der ersten Monate eine definitive röntgenologische Sakroiliitis entwickelten, in der Frühphase der Erkrankung nicht oder kaum erfasst werden können. Daten aus unserer Spondyloarthritis-Klinik zeigten, dass etwa 33% der axSpA Patienten mit einer Symptombdauer unter 1 Jahr zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine r-Form der axSpA hatten [13]. Somit liefert die mittlere Progressionsrate eher einen unterschätzten Wert der Progression, der individuell stark von den genannten Risikofaktoren abhängt.

Der Nachweis von strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakgelenken hat eine klare Bedeutung bei der Diagnose/Klassifikation, die funktionelle Relevanz (z. B. für die Wirbelsäulenbeweglichkeit) war dagegen immer als niedrig eingestuft. Es ist aber durchaus möglich, dass die minimale Beweglichkeit in den normalen Sakroiliakgelenken doch eine gewisse Rolle bei der Biomechanik des Achsen skeletts spielt. Eine jüngste Analyse der GESPIC-Kohorte zeigte, dass eine Progression von Grad 0 beidseitig zu Grad IV beidseitig mit einer Verschlechterung vom Funktionsindex BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) und dem Wirbelsäulenbeweglichkeitsindex BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) um jeweils ca. 1 Punkt (auf einer Skala von 0 bis 10) einhergeht, unabhängig von der Progression von Strukturschaden in der Wirbelsäule [14].

### Effekt der antientzündlichen Therapie

Es gibt keine kontrollierten klinischen Studien über die Auswirkungen der antientzündlichen Therapie auf den radiologischen Verlauf in den Sakroiliakgelenken oder in der Wirbelsäule. Einige indirekte Hinweise erlauben jedoch eine grobe Abschätzung des Einflusses der Therapie auf den röntgenologischen Verlauf bei nr-axSpA.

#### NSAR

Eine Subanalyse der GESPIC-Kohorte zeigte keinen klaren und konsistenten Unterschied zwischen Patienten mit niedriger und hoher NSAID-Aufnahme bei nr-axSpA hinsichtlich des Fortschreitens der radiologischen Sakroiliitis: die Progression wurde bei 15,8% der Patienten mit hoher NSAID-Aufnahme und 17,5% mit niedriger NSAID-Aufnahme berichtet.

#### TNF Inhibitoren

Nur wenige Studien untersuchten die Auswirkungen von Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) auf den röntgenologischen Verlauf von nr-axSpA. In der RAPID-axSpA-Studie, die sowohl nr- als auch r-axSpA rekrutiert hatte, wurde fast keine röntgenologische Progression nach 4 Jahren Behandlung mit Certolizumab pegol in den Sakroiliakgelenken beobachtet: Nur 4,5% der Patienten entwickelten sich von nr-axSpA zu r-axSpA, während 4,3% von r-axSpA zu nr-axSpA reklassifiziert wurden [15].

## Wirbelsäule

### Beurteilung der strukturellen Progression

Zur Beurteilung der strukturellen Progression in der Wirbelsäule werden die gleichen bildgebenden Verfahren herangezogen wie bei den Sakroiliakalgelenken.

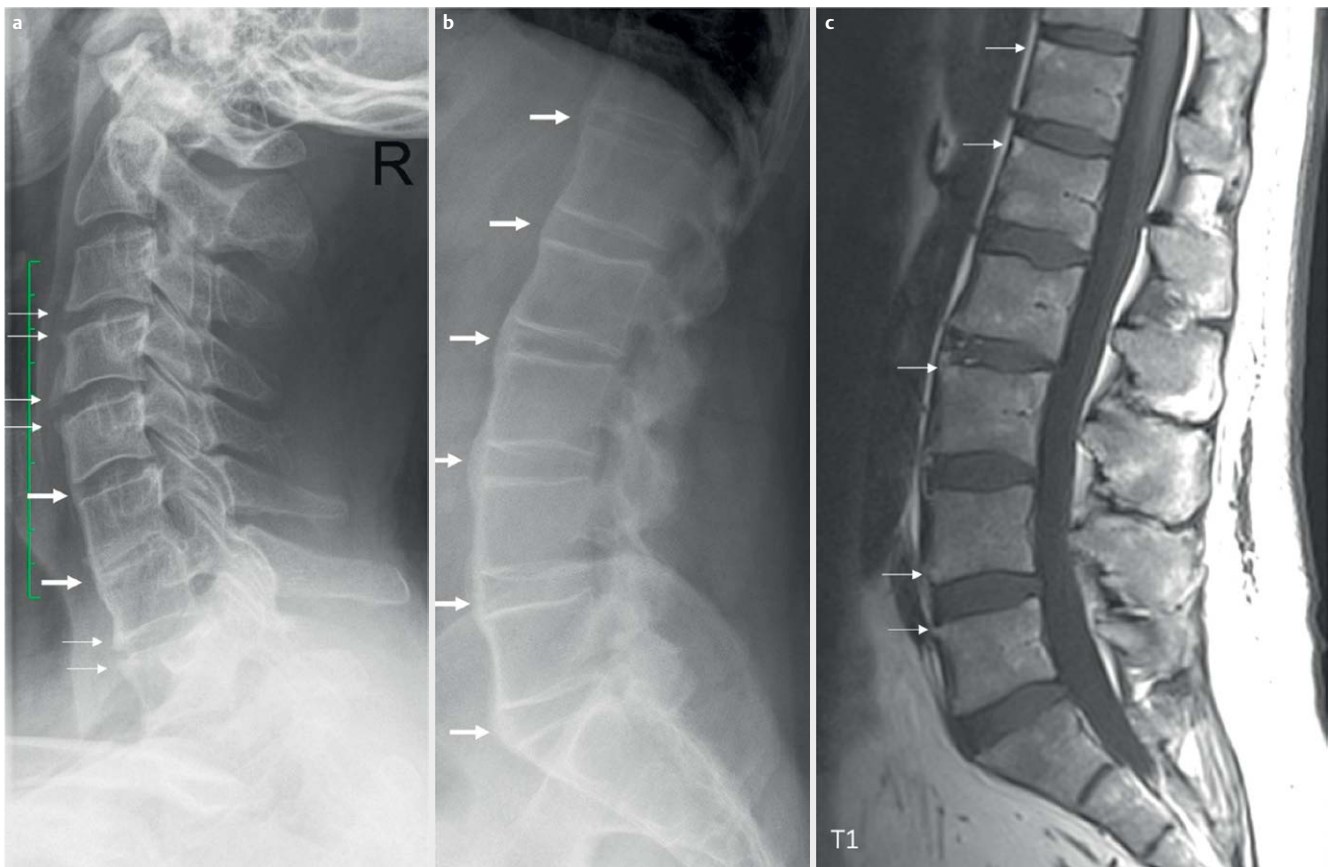
Die Standardmethode zur Darstellung des Strukturschadens bleibt nach wie vor das Röntgenbild. Erosionen, Sklerose, Kastenwirbelbildung, Syndesmophyten und Ankylose, Veränderung in den Facettengelenken, Spondylodiszitis und Frakturen können mithilfe des Röntgenbildes erfasst werden. Das Kardinalzeichen der strukturellen Schädigung in der Wirbelsäule bei der axSpA ist die Knochenneubildung – Syndesmophyten, die zu einer knöchernen Ankylose der Wirbelsäule führen können (► **Abb. 2**).

Der heutige „Goldstandard“ für die Beurteilung der röntgenologischen Progression in der Wirbelsäule im Rahmen von klinischen Studien ist der mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) [18] – (**Box. 2**). Der Score berücksichtigt Veränderungen an vorderen Ecken von 24 Wirbelkörpern (hauptsächlich Hals- und Lendenwirbelsäule), hintere Abschnitte und die Brustwirbelsäule werden aufgrund der niedrigen Reliabilität nicht miteinbezogen. Es wurden einige Modifikationen von mSASSS vorgeschlagen,

Eine weitere kürzlich erschienene Publikation verglich die Rate der röntgenologischen Progression in den Sakroiliakalgelenken bei Patienten, die in die EMBARK-Studie einbezogen wurden und für 2 Jahre Etanercept erhielten, mit Patienten der DESIR-Kohorte, die die ASAS-Kriterien für axSpA erfüllten, aber auf der Grundlage eines zentralen Leseverfahrens keiner von ihnen die modifizierten New Yorker Kriterien erfüllte. Patienten, die Etanercept für 2 Jahre erhielten, zeigten wesentlich niedrigere Progression als die Patienten aus der DESIR-Kohorte, die keinen TNFi bekamen [16].

In der ESTHER Studie erhielten Patienten mit einer frühen (Krankheitsdauer < 5 Jahre) und aktiven axialen SpA (sowohl nr- als auch r-) eine Therapie mit Etanercept für bis zu 10 Jahre. Eine wesentliche Progression der röntgenologischen Sakroiliitis wurde lediglich in den ersten 2 Jahren beobachtet; in den Abschnitten Jahr 2- Jahr 4 und Jahr 4-Jahr 6 war die Progression nicht höher als der Messfehler [17]. Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass eine effektive antientzündliche Therapie mit einem TNFi die Progression der strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken verhindern kann.

Zu den Interleukin-17 (IL-17) Inhibitoren liegen noch keine Daten in Bezug auf Sakroiliitis-Progression vor.



► **Abb. 2** Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule **a** und der Lendenwirbelsäule **b** sowie eine MRT-Aufnahme der Lendenwirbelsäule (T1-gewichtet) von einem Patienten mit axialer SpA. **a** Einzelne Syndesmophyten (dünne Pfeile), überbrückende Syndesmophyten (dicke Pfeile). **b** Überbrückende Syndesmophyten (dicke Pfeile). **c** Lokale Verfettung vom Knochenmark (sog. fettige Degeneration, auch „fatty lesion“ oder „fatty metaplasia“ genannt) als Zeichen von Knochenreparatur nach vorangegangener Entzündung. Zu beachten ist, dass Syndesmophyten, die im Röntgenbild eindeutig sind, auf dem MRT nur teilweise erkannt werden können, und dass Verfettung nicht an allen Ecken erkennbar ist, wo Knochenneubildungsprozesse stattfinden.

## BOX 2

**Modifizierter Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) [18]**

- Vordere Ecken von 24 Wirbelkörpern (untere Ecke C2 – obere Ecke Th1 und untere Ecke Th12 – Obere Ecke S1) werden beurteilt:
  - 0: unauffällig
  - 1: minimale Veränderungen (Erosion, Sklerose – „glänzende Ecke“, Kastenwirbel)
  - 2: eindeutiger Syndesmophyt ohne Überbrückung
  - 3: überbrückender Syndesmophyt
- Der Gesamtscore ist die Summe von einzelnen Scores und geht somit von 0 bis 72.

die die Sensitivität der Methode verbessern sollten [19, 20]. Nichts desto trotz ist der mSASSS nicht besonders sensitiv – man braucht wenigstens zwei Jahre, um messbare Veränderungen identifizieren zu können.

Die MRT liefert wertvolle Informationen über die aktive Entzündung in der Wirbelsäule, hat aber eine geringe Empfindlichkeit für die Erkennung von Knochenneubildung (► **Abb. 2**). Frühere post-entzündliche strukturelle Veränderungen wie z. B. „fatty lesions“ können dagegen gut dargestellt werden.

Die CT schneidet als Methode zur Beurteilung der Strukturschäden an der Wirbelsäule (v. a. Syndesmophyten) im Vergleich zur konventionellen Radiografie wesentlich besser ab (insbesondere in Bezug auf die Sensitivität der Methode) [21, 22], aber höhere Bestrahlung und höhere Kosten schränken den Einsatz der Methode immer noch ein.

### Natürlicher Verlauf und klinische Relevanz der strukturellen Progression

Eine faire Schätzung der röntgenologischen Progressionsraten bei Patienten mit axSpA lieferten klinische Studien mit TNF-Inhibitoren und Beobachtungsstudien: Patienten, die mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab behandelt wurden, zeigten eine mittlere mSASSS-Verschlechterung von etwa 1 Punkt über 2 Jahre; eine etwa gleiche Progression hat man auch bei einer historischen Kontrolle (OASIS-Kohorte) beobachtet [23–26]. In GESPIC wiesen Patienten mit der r-axSpA ebenfalls eine mittlere mSASSS Progression von etwa 1 Punkt über 2 Jahre auf; bei der nr-axSpA war die Progression wesentlich geringer [27]. Die mittlere mSASSS-Progression kann allerdings irreführend sein, denn es gibt Patienten, die über Jahre keine röntgenologische Progression zeigen und es gibt Patienten, die einen sehr schnellen Verlauf mit Entwicklung von Ankylosen innerhalb von 10–15 Jahren aufweisen [28–30]. Der stärkste Prädiktor der röntgenologischen Progression sind bereits vorhandene Syndesmophyten [27, 29, 31]. Entzündliche Aktivität (erhöhtes CRP, hoher Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS, aktive Entzündung in der MRT) sind ebenfalls mit dem Fortschreiten der strukturellen Schäden an der Wirbelsäule assoziiert [27, 32, 33]. Des Weiteren spielen Rauchen, männliches Geschlecht und HLA-B27-Positivität eine prädiktive Rolle [29, 34, 35].

In den letzten Jahren wurde intensiv nach Biomarkern gesucht, die in der Lage wären, die Hochrisikopatienten zu identifizieren. Der Zusatznutzen von bisher identifizierten Biomarkern ist allerdings relativ gering [36], sodass keiner der gefundenen Biomarker den Weg in die Klinik geschafft hat.

MRT-Studien in Kombination mit immunhistologischen Untersuchungen haben gezeigt, dass Entzündung im subchondralen Knochenmark zur Bildung von Reparaturgewebe (Granulationsgewebe) führen kann, wenn die Entzündung nicht frühzeitig und effektiv unterdrückt wird [37]. Aus Granulationsgewebe, das häufig als „fatty lesion“ im MRT zur Darstellung kommt (► **Abb. 2**) entstehen dann Osteoblasten, die neuen Knochen bilden [37]. Neue „fatty lesions“ an Stellen, die zuvor von Entzündung betroffen waren, sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer Syndesmophytenneubildung assoziiert [38]. Daraus kann man einen logischen und behandlungsrelevanten Schluss ziehen: eine frühe und effektive Hemmung der Entzündung sollte in der Lage sein, die Entwicklung der strukturellen Schädigung in der Wirbelsäule bei der axSpA zu verhindern [39, 40].

Die fortgeschrittene Ankylose der Wirbelsäule ist das am meisten gefürchtete langfristige Outcome der axSpA/AS, obwohl dies heute im Vergleich zu früheren Jahrzehnten seltener vorkommt, entweder weil sich der natürliche Verlauf der Erkrankung verändert hat oder weil die Behandlung konsequenter ist [37]. In mehreren Arbeiten wurde versucht, das Ausmaß der Strukturschädigung in der Wirbelsäule (mSASSS Score bzw. Syndesmophyten) mit Funktionseinschränkungen zu korrelieren. Im Frühstadium der Erkrankung wird die funktionelle Beeinträchtigung durch entzündliche Aktivität dominiert, aber die Ankylose ist die vorherrschende Ursache bei fortgeschrittenen Fällen [41, 42]. Daten aus der GESPIC-Kohorte zeigten, dass ein Anstieg von 20 oder 12 mSASSS-Punkten im Laufe der Zeit für einen Anstieg von 1 BASFI- bzw. 1 BASMI-Punkt verantwortlich ist, unabhängig von der Krankheitsaktivität [43].

### Effekt der antientzündlichen Therapie

Es wird postuliert, dass eine therapeutische Prävention der Verknöcherung durch eine frühzeitige und dauerhafte Therapie der Entzündung oder durch eine direkte Wirkung auf Osteoblasten erreicht werden kann. Aktuell liegen uns Daten zu 3 Substanzklassen vor, die im Rahmen der Therapie der axSpA zugelassen sind.

#### NSAR

NSAR stellen immer noch die Erstlinientherapie bei der medikamentösen Behandlung von axialer SpA mit guter Wirksamkeit gegen Schmerzen und Steifigkeit dar. NSAR könnten aber auch einen hemmenden Effekt auf die Knochenbildung haben, indem sie die Prostaglandinproduktion hemmen. Tatsächlich zeigte eine frühere Studie, dass bei AS-Patienten, die kontinuierlich (tägliche Einnahme) mit einem NSAR (überwiegend mit Celecoxib) über 2 Jahre behandelt wurden, die röntgenologische Progression in der Wirbelsäule wesentlich geringer war im Vergleich zu Patienten, die NSAR bei Bedarf eingenommen hatten [44]. Auch Daten aus einer Beobachtungsstudie (GESPIC) zeigten einen hemmenden NSAR-Effekt auf die röntgenologische Progression in der Wirbelsäule bei axSpA Patienten [45]. Leider konnten diese Ergebnisse in einer späteren prospektiven Studie (ENRADAS), in der Diclofenac als Hauptstudienmedikament gewählt wurde, nicht bestätigt werden [46].

Diese Daten haben die Frage aufgeworfen, ob die Hemmung der Knochenneubildung eine Celecoxib-spezifische Wirkung sein könnte. Eine weitere wichtige und ungelöste Frage ist, ob eine Kombination eines TNF-Blockers mit einem NSAR effektiver sein könnte als eine Monotherapie mit TNF-Blocker bei der Hemmung von Strukturschäden an der Wirbelsäule. Eine multizentrische randomisierte Studie, die derzeit in Deutschland durchgeführt wird, vergleicht die Monotherapie mit einem TNF-Blocker (Golimumab) mit einer Kombination aus TNF-Blocker und kontinuierlicher Behandlung mit einem NSAR (Golimumab plus Celecoxib) und sollte diese beiden Fragen beantworten [47] (ClinicalTrials.gov ID: NCT02758782).

### TNF Inhibitoren

TNF Inhibitoren werden in der Regel bei Patienten mit aktiver axSpA eingesetzt, wenn das klinische Ansprechen auf NSAR nicht ausreichend ist. Wie bereits erwähnt, unterschied sich in den ersten Studien mit TNF-Inhibitoren bei AS die 2-jährige mSASSS-Progressionsrate bei Patienten, die mit dieser Medikamentenklasse behandelt wurden, nicht signifikant von einer historischen Kontrollgruppe, die nicht mit TNF-Blockern behandelt worden war [23–25]. In einer der jüngsten Studie, in der Patienten mit axialer SpA über 4 Jahre mit dem TNF-Inhibitor Certolizumab behandelt wurden, war die röntgenologische Progression in der Wirbelsäule in den ersten 2 Jahren ähnlich wie bei Patienten ohne anti-TNF-Therapie, aber eine signifikante Reduktion der Progression wurde zwischen Jahr 2 und 4 gezeigt [15]. Diese Daten wurden in mehreren Beobachtungsstudien bestätigt, aus denen hervorgeht, dass mindestens 4 Jahre Behandlung mit einem TNF-Blocker bei eher fortgeschrittenen Erkrankungen erforderlich sind, um das Fortschreiten von Strukturschäden an der Wirbelsäule zu reduzieren [48–50]. Darüber hinaus war die Einleitung der anti-TNF-Behandlung innerhalb der ersten 10 Jahre der Erkrankung mit einer geringeren röntgenologischen Progression in der Wirbelsäule im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn assoziiert [50]. Schließlich war die röntgenologische Progression in der Wirbelsäule signifikant niedriger, wenn der ASDAS-Status einer inaktiven Erkrankung (d. h. Remission) während der anti-TNF-Therapie erreicht wurde [49]. Die letztgenannte Beobachtung ist besonders wichtig im Hinblick auf die „Treat-to-Target“-Empfehlungen, die die Remission als Hauptziel der Behandlung bei axialer SpA erklärt [51]. Eine Bestätigung dieser Assoziation, die symptomatische und strukturelle Ergebnisse der entzündungshemmenden Therapie in einer prospektiven Studie verbindet, liegt allerdings bisher noch nicht vor.

### IL-17 Inhibitoren

Aktuell wird aktiv diskutiert, ob IL-17 Inhibitoren – die zweite aktuell zugelassene Gruppe von biologischen krankheitsmodifizierenden Medikamenten bei der axSpA – einen stärkeren Einfluss auf die röntgenologische Progression in der Wirbelsäule durch eine direkte Hemmung der Osteoblastenaktivität haben könnte im Vergleich mit TNF Inhibitoren, die keinen direkten Effekt auf Osteoblasten haben.

Die Wirkung von IL-17 – einem proentzündlichen Zytokin – auf den Knochen kann in erster Linie als destruktiv angesehen werden. Unter bestimmten Umständen kann IL-17 aber auch eine stimulierende Wirkung auf Osteoblasten haben [52]. Ob ein solcher Effekt

eine Rolle bei der axialen SpA spielt und ob die IL-17-Hemmung neben der Wirkung auf entzündliche Aktivität auch die Knochenneubildung verzögern kann, muss weiter untersucht werden. Die Therapie mit dem IL-17-Inhibitor Secukinumab bei Patienten mit r-axSpA über insgesamt 4 Jahre führte zu einer etwas langsameren röntgenologischen Progression in der Wirbelsäule im indirekten Vergleich zu älteren Studien mit TNF-Blockern [53, 54]. Auch im Vergleich zu historischen Daten (NSAR behandelte Patienten aus der oben erwähnten ENRADAS-Studie) zeigte Secukinumab einen nicht signifikanten Trend zu einer geringeren Progression über 2 Jahre [55]. Eine aktuelle Head-to-Head-Studie, bei der Secukinumab mit Adalimumab in Bezug auf die Hemmung der röntgenologischen Progression in der Wirbelsäule über einen Zeitraum von 2 Jahren verglichen wird, sollte Klarheit darüber schaffen, ob es einen klinisch bedeutsamen Effekt auf die röntgenologische Progression in der Wirbelsäule gibt, der speziell mit der IL-17-Blockade verbunden ist (ClinicalTrials.gov ID: NCT03259074).

## Schlussfolgerung

Die entzündliche Aktivität und die Progression der strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken und in der Wirbelsäule hängen bei der axSpA eng zusammen.

Daher ist die frühzeitige, effektive und langfristige Suppression der Entzündung zurzeit die beste Möglichkeit, um längerfristig Ankylose zu verhindern. Ob einzelne Medikamente oder bestimmte Strategien einen stärkeren Effekt auf die röntgenologische Progression haben ist aktuell nicht ausreichend belegt und wird in entsprechenden Studien untersucht.

### Interessenskonflikt

**DP:** Forschungsförderung durch: AbbVie, MSD, Novartis, Pfizer; Referenten-/Beratertätigkeit für: AbbVie, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB.  
**JS:** Forschungsförderung durch: AbbVie, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche; Referenten-/Beratertätigkeit für: AbbVie, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB.

### Literatur

- [1] 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 Rheum* 1984; 27: 361–368
- [2] Poddubnyy D, Gaydukova I, Hermann KG et al. Magnetic resonance imaging compared to conventional radiographs for detection of chronic structural changes in sacroiliac joints in axial spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1557–1565. doi:10.3899/jrheum.130141
- [3] Diekhoff T, Hermann KG, Greese J et al. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1502–1508. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210640
- [4] Diekhoff T, Greese J, Sieper J et al. Improved detection of erosions in the sacroiliac joints on MRI with volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE): results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1585–1589. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213393

- [5] van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 519–525
- [6] Omar A, Sari I, Bedaiwi M et al. Analysis of dedicated sacroiliac views to improve reliability of conventional pelvic radiographs. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 1740–1745. doi:10.1093/rheumatology/kex240
- [7] Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206971
- [8] Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14: 525–533. doi:10.1080/1744666X.2018.1477591
- [9] Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1415–1421. doi:10.1002/art.39542
- [10] 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 [pii]. doi:10.1136/ard.2010.145995
- [11] Dougados M, Demattei C, van den Berg R et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1904–1913. doi:10.1002/art.39666
- [12] Dougados M, Sepriano A, Molto A et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1823–1828. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211596
- [13] 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
- [14] Protopopov M, Sieper J, Haibel H et al. Relevance of structural damage in the sacroiliac joints for the functional status and spinal mobility in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 240. doi:10.1186/s13075-017-1453-3
- [15] van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 699–705. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212377
- [16] Dougados M, Maksymowych WP, Landewe RBM et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARC trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 221–227. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212008
- [17] Rios Rodriguez V, Hermann KG, Weiss A et al. Progression of Structural Damage in the Sacroiliac Joints in Patients With Early Axial Spondyloarthritis During Long-Term Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment: Six-Year Results of Continuous Treatment With Etanercept. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 722–728. doi:10.1002/art.40786
- [18] Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 127–129
- [19] Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 764–771. doi:10.1002/art.24425
- [20] Llop M, Rios Rodriguez V, Redeker I et al. Incorporation of the anteroposterior lumbar radiographs in the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score improves detection of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 126. doi:10.1186/s13075-019-1913-z
- [21] De Bruin F, van den Berg R, Baraliakos X et al. Scoring syndesmophytes on CT spine images of patients with radiographic axial spondyloarthritis from the sensitive imaging of axial spondyloarthritis (SIAS) cohort. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: (suppl10): Abstract 3160
- [22] Tan S, Yao J, Flynn JA et al. Quantitative syndesmophyte measurement in ankylosing spondylitis using CT: longitudinal validity and sensitivity to change over 2 years. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 437–443. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203946
- [23] van der Heijde D, Landewe R, Einstein S et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1324–1331. doi:10.1002/art.23471
- [24] van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3063–3070. doi:10.1002/art.23901
- [25] van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R127 ar2794 [pii]. doi:10.1186/ar2794
- [26] Braun J, Baraliakos X, Hermann KG et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: Results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1107–1113. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203075
- [27] Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1388–1398. doi:10.1002/art.33465
- [28] Baraliakos X, Listing J, von der Recke A et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 997–1002. doi:10.3899/jrheum.080871
- [29] van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D et al. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 518–523. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200411
- [30] Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 52–59. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204055
- [31] Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 910–915. doi:10.1136/ard.2006.066415 [pii]. doi:10.1136/ard.2006.066415
- [32] Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPONDYLOARTRITIS INCEPTION COHORT. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 2114–2118. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209209
- [33] Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1455–1461. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205178
- [34] Ramiro S, Landewe R, van Tubergen A et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD open* 2015; 1: e000153. doi:10.1136/rmdopen-2015-000153

- [35] Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al. Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1430–1432. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203148
- [36] Rademacher J, Tietz LM, Le L et al. Added value of biomarkers compared with clinical parameters for the prediction of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019. doi:10.1093/rheumatology/kez025. doi:10.1093/rheumatology/kez025
- [37] Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 55. doi:10.1007/s11926-017-0681-5
- [38] Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D et al. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1486–1493. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208011
- [39] Sieper J, Appel H, Braun J et al. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 649–656. doi:10.1002/art.23260
- [40] Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B et al. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 23–28. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200859
- [41] Landewe R, Dougados M, Mielants H et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 863–867. doi:10.1136/ard.2008.091793
- [42] Machado P, Landewe R, Braun J et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1465–1470. doi:10.1136/ard.2009.124206
- [43] Poddubnyy D, Listing J, Haibel H et al. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 703–711. doi:10.1093/rheumatology/kex475
- [44] Wanders A, Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–1765
- [45] Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1616–1622. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201252
- [46] Sieper J, Listing J, Poddubnyy D 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; 75: 1438–1443. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207897
- [47] Proft F, Muche B, Listing J et al. 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; 7: e014591. doi:10.1136/bmjopen-2016-014591
- [48] Maas F, Arends S, Wink FR 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: e0177231. doi:10.1371/journal.pone.0177231
- [49] Molnar C, Scherer A, Baraliakos X et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 63–69. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211544
- [50] Haroon N, Inman RD, Learch TJ et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2645–2654. doi:10.1002/art.38070
- [51] Smolen JS, Schols 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
- [52] Gravallese EM, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 631–640. doi:10.1038/s41584-018-0091-8
- [53] Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)* 2018. doi:10.1093/rheumatology/key375
- [54] Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1070–1077. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209730
- [55] Braun J, Haibel H, de Hooge M et al. Spinal radiographic progression over 2 years in ankylosing spondylitis patients treated with secukinumab: a historical cohort comparison. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 142. doi:10.1186/s13075-019-1911-1