

**RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
REUMATOLOGÍA (SER) SOBRE EL USO DE TERAPIAS  
BIOLÓGICAS EN ESPONDILOARTRITIS AXIAL**

## Resumen

### Objetivo:

La aparición de nueva información sobre las terapias biológicas (TB) en la espondiloartritis axial (EspAax), ha impulsado una nueva revisión de las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) basadas en la mejor evidencia posible. Estas nuevas recomendaciones pueden servir de referencia para reumatólogos implicados en el tratamiento de estos pacientes.

### Métodos:

Se creó un panel formado por nueve reumatólogos expertos en EspAax, previamente seleccionados por la SER mediante una convocatoria abierta. Las fases del trabajo fueron: identificación de las áreas claves para la actualización del consenso anterior, análisis y síntesis de la evidencia científica (sistema modificado de Oxford, CEBM, 2009) y formulación de recomendaciones a partir de esta evidencia y de técnicas de consenso.

### Resultados:

Esta revisión de las recomendaciones comporta una actualización en la evaluación de actividad de la enfermedad y objetivos de tratamiento. Incorpora también los nuevos fármacos disponibles, así como sus nuevas indicaciones, y una revisión de los factores predictivos de respuesta terapéutica y progresión del daño radiográfico. Finalmente, estas recomendaciones abordan también las situaciones de fracaso a un primer anti-TNF, así como la posible optimización de la terapia biológica. El documento incluye una tabla de recomendaciones y un algoritmo de tratamiento.

### Conclusiones:

Se presenta la actualización de las recomendaciones SER para el uso de TB en pacientes con EspAax.

**Palabras Clave:** Espondiloartritis axial, terapia biológica, tratamiento, espondiloartritis periférica, Sociedad Española de Reumatología.

**Abstrac****Objective**

The recent data published on biological therapy (TB) in axial spondyloarthritis (axSpA) since the last publication of the recommendations of the Spanish Society of Rheumatology (SER), has led to the generation of a new revision of these recommendations based on the best possible evidence. These recommendations should be a reference for rheumatologists and those involved in the treatment of patients with axSpA.

**Methods**

Recommendations were developed following a nominal group methodology and based on systematic reviews. The level of evidence and grade of recommendation were classified according to the model proposed by the Center for Evidence Based Medicine at Oxford. The level of agreement was established through Delphi technique.

**Results**

In this review, we did an update on the evaluation of disease activity and treatment objectives. We included the new drugs with approved therapeutic indication for axSpA. We reviewed both the predictive factors of therapeutic response and progression of radiographic damage. Finally, we performed some recommendations for the treatment of patients refractory to anti-TNF, as well as for the possible optimization of biological therapy. The document also includes a table of recommendations and a treatment algorithm.

**Conclusions**

We present an update on the SER recommendations for the use of BT in patients with Axial SPA.

**Keywords**

Recommendations, biologic therapy, axial spondyloarthritis, Peripheral spondyloarthritis, treatment, Spanish Society of Rheumatology

## Introducción

El presente documento constituye la tercera actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapia biológica (TB) en pacientes con espondiloartritis axial (EspAax). Se incluyen recomendaciones que pretenden servir de referencia para ayudar y mejorar la toma de decisiones terapéuticas a los reumatólogos y a todos aquellos que, desde diversos niveles asistenciales o gestores, estén implicados en el tratamiento de esta enfermedad. Debido al elevado coste y a los márgenes de seguridad de la TB es necesaria una utilización racional y reflexiva de estos fármacos que debe estar basada en evidencias sólidas, estudios bien diseñados, resultados de los registros y en la experiencia acumulada en su utilización. El tratamiento con TB debe estar integrado dentro de una estrategia terapéutica amplia para la enfermedad, considerando todas las actuaciones posibles farmacológicas y no farmacológicas y teniendo en consideración la opinión del paciente.

La EspAax se caracteriza por la afectación de las articulaciones sacroiliacas y la columna vertebral. Tradicionalmente el diagnóstico se basaba en los criterios modificados de New York de 1984 para la espondilitis anquilosante que requerían de la presencia de daño estructural crónico, no reversible a nivel de las articulaciones sacroiliacas, detectable en la radiografía simple, lo cual suponía un retraso diagnóstico importante. La reciente publicación en 2009 de los criterios del grupo ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis International Society) ha permitido mejorar la clasificación de los pacientes con EspA en general y permite incluir a pacientes en estadios más precoces. Estos criterios publicados definen, por un lado, el grupo de EspAax para aquellos pacientes con síntomas predominantemente axiales pero que pueden tener también síntomas periféricos, y por otro, las espondiloartritis periféricas (EspA periférica) (1).

La EspAax incluye tanto pacientes con criterios de EspAax que presentan además sacroilitis radiográfica (Espondilitis anquilosante definida según criterios de Nueva York modificados), como individuos con EspAax no radiográfica (EspAax nr). Aunque sigue existiendo un intenso debate en si considerar que se trata de dos entidades diferentes o una sola entidad con diferentes fenotipos clínicos; en este consenso y siguiendo las recientes recomendaciones EULAR, se considerará una sola entidad (2).

Las Espondiloartritis en conjunto tienen un impacto socio sanitario importante. De manera general, las cifras de prevalencia de las Espondiloartritis se sitúan entre el 0,1% y el 2,5% de la población y se estima una incidencia que va desde los 0,84 casos a los 77 casos por cada 100.000 habitantes/año (3). La incidencia anual estimada en España, según el estudio ESPIDEP, es de 62,5 casos por 100.000 habitantes (4) y constituyen el 13% de los pacientes en los servicios de reumatología españoles. Un número considerable de pacientes con EspAax desarrollan una enfermedad discapacitante, con deterioro de su capacidad funcional y calidad de vida, incluso desde el inicio de la enfermedad, dando lugar a la pérdida de la capacidad productiva (5).

Aunque la base del tratamiento de las EspAax sigue siendo la educación, la terapia física y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las evidencias de la eficacia de los antagonistas del TNF $\alpha$  en todos los aspectos de la enfermedad se han incrementado notablemente (6). No existen datos que apoyen el uso preferencial de un AINE sobre los demás, aunque en la práctica

clínica tienden a usarse los de vida media larga. Los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COXIB) son un grupo de antiinflamatorios muy eficaces y, por tanto, a tener en cuenta en el tratamiento de estos pacientes (7-9). Los estudios publicados no apoyan, el uso de ninguno de los fármacos modificadores de enfermedad clásicos (FAME) en las manifestaciones axiales. La sulfasalazina ha demostrado, en estudios controlados, que es efectiva, aunque de forma modesta, sobre las manifestaciones articulares periféricas (10). No existen estudios controlados que apoyen la eficacia de otros FAME, como el metotrexato o la leflunomida sobre las manifestaciones articulares periféricas, aunque su uso no es descartable en la práctica clínica en las formas periféricas (3).

## Métodos

### *Diseño*

En este proyecto se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso (“juicio razonado” y “Delphi modificado”) que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica.

### *Fases del proceso*

En el desarrollo del Consenso se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

*1. Creación del grupo de trabajo.* La elaboración del documento se inició con la constitución de un panel de expertos elegidos mediante una convocatoria abierta a todos los socios de la SER. La Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC) y Recomendaciones SER valoró el currículum vitae de los solicitantes acuerdo a criterios objetivos de aportación al conocimiento de la EspAax, principalmente, por la participación en publicaciones en revistas de impacto en los últimos 5 años. El panel de expertos quedó constituido por 9 reumatólogos miembros de la SER. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó por uno de estos reumatólogos, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación (UI) de la SER.

*2. Identificación de las áreas claves para la actualización del consenso anterior.* Todos los miembros del grupo de trabajo participaron para estructurar el documento y establecer los contenidos y aspectos claves. Se optó por la actualización de las recomendaciones provenientes tanto del Consenso anterior como de la última versión de la ESPOGUIA 2015 (3). Primero se identificaron las preguntas clínicas que podrían tener más impacto en la utilización de TB en la EspAax. Después se fijaron aquellos contenidos y resultados que no precisaban responder a la formulación de pregunta de investigación. Se definió también la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

*3. Búsqueda bibliográfica.* Las preguntas clínicas se reformularon en cuatro preguntas con formato PICO. Para responder a las preguntas se diseñó una estrategia de búsqueda y se realizó una revisión de la evidencia científica de estudios publicados hasta febrero de 2016. Se utilizaron las bases de datos: PubMed (MEDLINE), EMBASE, y Cochrane Library (Wiley Online). Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias y pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos. Las estrategias de búsquedas bibliográficas de las siete RS pueden consultarse en el material suplementario.

*4. Análisis y síntesis de la evidencia científica.* Seis reumatólogos, del grupo de trabajo de revisores de la evidencia de la SER, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible. Tras la lectura crítica del texto completo de los estudios seleccionados para cada revisión, elaboraron un resumen mediante el uso de un formulario homogeneizado incluyendo tablas y texto para describir la metodología, resultados y calidad de cada estudio. Se detallaron los motivos de exclusión de los artículos no incluidos en la selección. Se evaluó el nivel global de la evidencia científica utilizando la modificación de los niveles de evidencia del Centro

Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>).

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica el IP y los componentes del grupo de expertos procedieron a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Se tuvo en cuenta también, la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. Para la formulación de las recomendaciones generales se utilizaron dos rondas de consenso; primero en una en una reunión presencial, todos los expertos redactaron y discutieron las recomendaciones en presencia del metodólogo; después mediante un cuestionario Delphi, se consensuó el grado de acuerdo de los expertos con la redacción de cada una de las recomendaciones usando una escala Likert del 1 al 5 (1. Absolutamente en desacuerdo, 2. Moderadamente en desacuerdo, 3. Ni acuerdo ni desacuerdo, 4. Moderadamente de acuerdo, 5. Absolutamente de acuerdo). Se definió alto grado de consenso en la redacción cuando el porcentaje de panelistas que otorgaron valores  $\geq 4$  en la escala de Likert fue superior al 75%. El nivel de evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se establecieron en base al sistema modificado de Oxford 2009.

6. *Exposición pública.* El borrador de este documento de Recomendaciones SER fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

### *Estructura*

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas subdivididas en dos apartados: principios generales y recomendaciones específicas. A partir de las recomendaciones se ha elaborado un algoritmo terapéutico que presenta de forma resumida la aproximación al tratamiento de la EspAax.

**Tabla 1.**

Recomendaciones SER sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial

Recomendaciones generales	GR	NE	GA ≥ 4
<b>Recomendación 1:</b> Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico, en pacientes con espondiloartritis axial, tan pronto se haya realizado el diagnóstico.	D	2b, 4	100%
<b>Recomendación 2:</b> Se recomienda como objetivo terapéutico la remisión de la enfermedad o, en su defecto, una baja actividad de la misma.	D	5	100%
<b>Recomendación 3:</b> Se recomienda la monitorización frecuente (cada 1-3 meses) de la actividad de la enfermedad hasta alcanzar el objetivo terapéutico. Se recomienda realizar dicha monitorización mediante el índice ASDAS o, como alternativa, mediante el BASDAI.	D	5	100%
<b>Recomendación 4:</b> Se recomienda a la hora de establecer un régimen terapéutico tener en cuenta, la eficacia, la opinión del paciente, la seguridad y las comorbilidades.	D	5	100%

Recomendaciones específicas	G R	N E	G A ≥ 4
<b>Recomendación 1: Se recomienda iniciar terapia biológica en aquellos pacientes con espondiloartritis axial persistentemente activa a pesar de tratamiento con AINE.</b>	A	1a, 1b	100%
En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica se indicará cuando se acompañe además de PCR alta y/o signos de inflamación en RNM.		1b	100%
No existen datos sólidos que apoyen la necesidad de combinar la terapia biológica con ningún FAME para mejorar la eficacia o alargar la supervivencia del fármaco en pacientes con espondiloartritis axial.		2b	89%
<b>Recomendación 2: Se recomienda tener en cuenta la valoración de factores predictivos de respuesta a la hora de indicar TB, pero en ningún caso es obligatorio para la instauración del tratamiento.</b>	D	5	89%
Los factores predictivos de respuesta identificados incluyen: la edad, el sexo, el tabaco, el peso, la actividad de la enfermedad (incluyendo RM), la capacidad funcional, el tiempo de evolución de la enfermedad y el HLA B27.		4	100%
<b>Recomendación 3: Se recomienda valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de TB.</b>	D	5	100%
La terapia biológica es eficaz en reducir la inflamación ósea espinal y de sacroiliacas. Datos recientes sugieren que la terapia biológica es también eficaz en reducir la progresión radiográfica en EA.		1b, 4	78%

Entre los factores predictivos de daño estructural se incluyen: el daño radiográfico basal, la afectación en RM, el sexo, el tabaco y la actividad de la enfermedad.		2b, 4	100%
En pacientes con TB es aconsejable disponer de una radiografía basal y realizar una monitorización del daño estructural, especialmente en aquellos con mayor riesgo de progresión.		5	100%
<b>Recomendación 4: Se recomienda que, después del fracaso a un primer anti-TNF, el paciente sea tratado con otro anti-TNF o anti-IL17.</b>	D	5	100%
<b>Recomendación 5: Se recomienda valorar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco anti-TNF en los pacientes que hayan alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad de forma mantenida.</b>	D	2b, 4	100%
<b>Recomendación 6: Se recomienda que, ante un aumento de la actividad de la enfermedad, en aquellos pacientes en los que se ha reducido la dosis de anti-TNF, se considere el aumento de las dosis, volviendo a las dosis previas o a dosis estándar</b>	D	5	100%
<b>Recomendación 7: Se recomienda, en pacientes con EspAax que presenten manifestaciones periféricas activas, valorar la utilización de sulfasalazina y/o infiltraciones locales con glucocorticoides previamente a la terapia biológica.</b>	B	2	100%

<p><b>Recomendación 8:</b> Se recomienda, en pacientes con EspA periférica persistentemente activa sin respuesta a tratamiento convencional (AINE, FAME, infiltraciones locales), valorar el tratamiento con fármacos anti-TNF.</p>	D	5	78%
<p><b>Recomendación 9:</b> Se recomienda, en pacientes con EspAax y uveítis anterior recidivante grave o uveítis crónica refractaria a la terapia convencional, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF.</p>	D	5	100%
<p><b>Recomendación 10:</b> Se recomienda, en pacientes con EspAax y enfermedad inflamatoria intestinal activa o antecedentes de la misma, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF.</p>	D	5	100%

GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de evidencia; GA: Grado de acuerdo.

ASDAS; BASDA; PCR; PCR; FAME; TB; RM; EA; anti-TNF; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

## TERAPIA BIOLÓGICA DISPONIBLE

### Fármacos inhibidores del TNF alfa (anti-TNF)

Actualmente, disponemos de tres anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab y golimumab), una proteína de fusión con el receptor p75 soluble (etanercept) y un fragmento Fab' pegilado de un anticuerpo humanizado recombinante (certolizumab pegol). La agencia europea del medicamento (EMA) los ha aprobado tanto para la EA como para la EspAax-nr, a excepción del IFX que sólo tiene indicación para la EA (11). Estos fármacos han demostrado mejorar no sólo la sintomatología clínica de la enfermedad sino también, la movilidad axial, la función física, la calidad de vida y los parámetros de inflamación biológicos, así como (VSG y PCR) los signos de inflamación vertebral y sacroiliaca (objetivados por RMN) (12, 13). La tasa de respuesta en pacientes con EA es similar entre ellos (ASAS20 58-61% vs 10-20% del placebo), por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente (12, 13). Para más información consultar consenso previo (14) y ver tabla 1.

**Certolizumab (CZP):** Es el último anti-TNF aprobado y que no estaba incluido en el consenso anterior. La dosis recomendada es de 200 mg cada 2 semanas, o de 400 mg cada 4 semanas por vía subcutánea. CZP ha demostrado ser igual de eficaz en pacientes con EA y en pacientes con EspAax-nr para reducir los signos y síntomas de la enfermedad (15, 16). El perfil de seguridad fue consistente con los datos de seguridad presentados para otros anti-TNF. Debido a la ausencia de la región Fc, CZP no se une a los RnFc humano y, en consecuencia, a diferencia de los otros anticuerpos monoclonales, no sufre de transferencia mediada por dichos receptores a través de la placenta, y tampoco se ha detectado niveles de CZP significativos en la leche materna (17).

### Fármacos biosimilares:

Un fármaco biosimilar (BS) es un fármaco biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto biológico original ya autorizado (fármaco de referencia). El desarrollo de los BS no está dirigido a demostrar un beneficio clínico en sí; sino, a demostrar una eficacia y seguridad similar al fármaco de referencia (18, 19). Los BS al no tratarse de copias exactas del agente biológico de referencia, en ocasiones, requieren de ensayos clínicos específicos para cada una de las indicaciones del fármaco de referencia. A falta de estudios demostrativos publicados, la intercambiabilidad y sustitución terapéutica de un biológico original por un biosimilar, no debería hacerse de forma automática y bajo criterios puramente económicos, pues debe primar siempre el beneficio de paciente (18). El uso de biosimilares requiere de programas estrictos de seguimiento de fármaco-vigilancia. Los medicamentos biosimilares actualmente autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son biosimilares de Remicade© y Enbrel©.

*Inflectra*®, *Remsima*® y *Flixabi*® (viales de 100 mg) (20-22), son medicamentos BS de *Remicade*® (infliximab). Tienen para las EspAax las mismas indicaciones, dosis e intervalos de administración que el fármaco de referencia. Al igual que IFX carece de indicación para la EspAax-nr. La EMA en base a los datos aportados por la industria, aprobó los BS de IFX para todas las indicaciones de *Remicade*®, teniendo en cuenta los datos de ensayos realizados en pacientes con AR y EA (23, 24). Aunque para su aprobación en el tratamiento de Crohn y colitis ulcerosa pidió estudios adicionales.

*Benepali* (vial 50 mg), es el BS de *Enbrel*® (etanercept). El fármaco ha sido aprobado por la EMA para las mismas indicaciones y circunstancias que el *Enbrel*® (tratamiento de la EA y EspAax-nr). El estudio de registro (SB4-G31-AR) se realizó en pacientes con artritis reumatoide (AR) y se extrapoló la indicación de *Benepali*® a todas las indicaciones y circunstancias propias del *Enbrel*® incluyendo EA y EspAax-nr (25).

### Fármacos anti IL-17

***Secukinumab***: Es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humanizado dirigido contra la IL-17A (26). *Secukinumab* está indicado para el tratamiento de la EA activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional. En los estudios de registro del fármaco para conseguir su indicación terapéutica, *secukinumab* presentó una respuesta ASAS20 (objetivo primario a las 16 semanas) de un 59% en comparación al 28% del grupo placebo, dichos resultados se mantuvieron hasta la semana 52, incluso en pacientes con respuesta previa inadecuada a los anti-TNF. De igual modo, se obtuvo mejoría en ASAS40, BASDAI, PCR y calidad de vida (27). En una extensión a dos años se constató la persistencia de la respuesta clínica observada, así como que el 80% de los pacientes tratados con *secukinumab* no presentaron progresión radiográfica (28). *Secukinumab* puede aumentar el riesgo de infecciones. La mayoría fueron infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas que no precisaron de interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se valore la administración de *secukinumab* en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes. Respecto a la tuberculosis se deben mantener las mismas recomendaciones que para anti-TNF, aunque no se han notificado en los ensayos clínicos casos de tuberculosis. Se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones muco-cutáneas por *Cándida* con una tasa ajustada de 0,9 por cada 100 pacientes-año, que se resolvieron con un tratamiento antifúngico estándar sin necesidad de discontinuar *secukinumab*. Se ha observado neutropenia (0,3%) y reacciones de hipersensibilidad (0,6%), de forma infrecuente y leve en la mayoría de los casos. El perfil de inmunogenicidad de *secukinumab* parece ser muy bajo (0,7% desarrollo de anticuerpos a las 52 semanas, cerca de la mitad de los casos son anticuerpos neutralizantes). No existen evidencias suficientes de la eficacia de anti-IL17 en el tratamiento de la uveítis asociada a EspA. En cuanto al tratamiento de la enfermedad de Crohn activa moderada/grave, *secukinumab* no demostró ser eficaz (29). Finalmente, los datos disponibles en la actualidad, no sugieren que *secukinumab* incremente el riesgo de eventos cardiovasculares o de neoplasias. No existen datos de uso de *secukinumab* en infecciones por virus hepatotropos (VHB y VHC), ni su uso concomitante con vacunas vivas por lo que, en estas situaciones, deberá adoptarse las mismas medidas que para la terapia anti-TNF.

### Posibles dianas futuras

Existen numerosas moléculas actualmente en estudio para obtener la indicación para el tratamiento de los pacientes con EspAax que sin duda han de aumentar nuestro arsenal terapéutico. En la línea de IL23 e IL17, el ustekinumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad p40 común a la IL-23 e IL-12) es la única molécula con datos preliminares publicados (30). En cuanto a las llamadas “pequeñas moléculas” o FAME con diana terapéutica específica, apremilast (inhibidor oral selectivo de la fosfodiesterasa 4) y el tofacitinib (inhibidor oral de las Janus Kinasas) tienen ya datos preliminares publicados en pacientes con EA, (31, 32).

## Recomendaciones generales

**Recomendación General 1:** *Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico, en pacientes con espondiloartritis axial, tan pronto se haya realizado el diagnóstico. (GR: D; NE: 2b, 4; GA: 100%)*

El diagnóstico precoz parece clave pues son numerosos los estudios que apoyan que el retraso diagnóstico comporta peores desenlaces (BASDAI, BASFI, movilidad axial, progresión radiológica) (33-35).

Los AINE y la terapia biológica son los únicos fármacos que han mostrado ser eficaces en el tratamiento de las manifestaciones axiales. Diversos ensayos en pacientes con EspAax precoz a los que se les ha administrado AINE y terapia anti-TNF han reportado resultados alentadores, con una mayor tasa de respuesta al tratamiento que en estudios efectuados con pacientes más evolucionados y con EA definida (36). En este sentido, diversos estudios sugieren que el tiempo de evolución es un factor importante en predecir la respuesta al tratamiento (37, 38), así como en predecir el rebrote clínico de la enfermedad tras la suspensión de la terapia anti-TNF (39). Los datos sobre reducción de la progresión radiográfica son controvertidos tanto para AINE como para la terapia biológica, sin embargo, existen algunas evidencias que sugieren que cuando el tratamiento consigue mantener un control estricto de la enfermedad (baja actividad) pueden reducir la progresión radiográfica en estos pacientes (40).

**Recomendación General 2:** *Se recomienda como objetivo terapéutico la remisión de la enfermedad o, en su defecto, una baja actividad de la misma. (GR: D; NE: 5; GA: 100%)*

**Recomendación General 3:** *Se recomienda la monitorización frecuente (cada 1-3 meses) de la actividad de la enfermedad hasta alcanzar el objetivo terapéutico. Se recomienda realizar dicha monitorización mediante el índice ASDAS o, como alternativa, mediante el BASDAI. (GR: D; NE: 5; GA: 100%)*

El objetivo del tratamiento de la EspAax es alcanzar la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural.

## Evaluación de la actividad de la enfermedad

Debido a la presentación heterogénea de la EspAax y la posibilidad de la coexistencia de diferentes manifestaciones clínicas, el uso de variables aisladas para medir la actividad de la enfermedad puede dar una falsa imagen y, por tanto, junto a la valoración del médico, se recomienda emplear índices compuestos que reflejen de una manera global la actividad de la enfermedad (41).

Tradicionalmente, el índice empleado para monitorizar la actividad de la enfermedad y para indicar una TB ha sido el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (42). En base a éste, la remisión de la enfermedad suele definirse como BASDAI  $\leq 2$  y proteína C reactiva sérica en rango normal. Sin embargo, éste es un objetivo difícil de conseguir y, en ocasiones, se puede considerar aceptable alcanzar un BASDAI  $< 4$  (que es el punto de corte habitualmente empleado para definir baja actividad de la enfermedad) junto a una PCR sérica en rango normal. No obstante, el BASDAI tiene una limitación principal, que es el hecho de ser un índice completamente subjetivo. Por ello mismo, en el 2009 se desarrolló el Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), un índice que incluye tanto variables subjetivas como una variable objetiva de inflamación (43). Desde su publicación, el ASDAS ha sido validado en diferentes poblaciones, incluyendo una cohorte de EspA de reciente comienzo en España (44). La capacidad discriminativa y sensibilidad al cambio del ASDAS también han sido demostradas en numerosos estudios, siendo éstas superiores a las del BASDAI o cualquier otra medida aislada (45). Además, el ASDAS ha demostrado ser la medida clínica que más se relaciona con el grado de inflamación detectado en RMN de articulaciones sacroiliacas y de columna y con el grado de progresión radiográfica en estudios longitudinales (40, 46). Por todo ello, actualmente los panelistas de este documento recomiendan el ASDAS-PCR como índice principal para monitorizar la actividad de la enfermedad. En base a este índice, el objetivo terapéutico es alcanzar un ASDAS-PCR  $< 1,3$ . No obstante, el panel considera que puede considerarse aceptable un ASDAS-PCR  $< 2,1$  (47).

En cualquier caso, a lo hora de definir si un paciente con EspAax ha alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad, además de uno de los índices compuestos (preferiblemente el ASDAS) se ha de tener también en cuenta la valoración global del médico, expresada preferiblemente en una escala análogo visual de 0-10 cm, y basada en la anamnesis, exploración física, las pruebas complementarias y la ausencia de manifestaciones extraarticulares de la enfermedad.

El papel de la RMN para monitorizar la actividad de la enfermedad en pacientes con EspAax aún está por definir. Hasta la fecha, se desconoce cuál es su valor añadido respecto a los índices clínicos compuestos y, por tanto, su uso no está indicado de forma rutinaria para monitorizar la actividad de la enfermedad. No obstante, en algunos casos, la RMN de las articulaciones sacroiliacas y/o de columna puede emplearse para evaluar y monitorizar la actividad de la enfermedad en EspAax, aportando información adicional a las evaluaciones clínicas y bioquímicas. La decisión de cuándo repetir la RM en estos casos depende de las circunstancias clínicas (48).

## Evaluación de la función física y la calidad de vida

El panel recomienda utilizar el cuestionario Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI) como medida de capacidad funcional en pacientes con EspAax (49). En situaciones especiales con predominio de la artritis periférica, puede ser más adecuada la utilización del cuestionario de discapacidad Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Para evaluar calidad de vida en pacientes con EspAax, tradicionalmente se ha empleado el cuestionario Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL). Actualmente, el grupo ASAS está desarrollando un nuevo índice de salud, el ASAS Health Index (ASAS-HI), que consta de 17 preguntas y también ha sido traducido al español; no obstante los puntos de corte para definir los diferentes estados de salud aún están por establecer (50).

### **Definición de enfermedad activa**

A la hora de indicar una TB en pacientes con EspAax, se entiende como enfermedad activa aquella definida como BASDAI  $\geq 4$  o como alternativa un ASDAS-PCR  $\geq 2,1$  junto a una valoración global del médico de que la enfermedad está activa ( $\geq 4$  en EVA de 0-10cm) en base a la experiencia de éste, la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias.

### **Definición de respuesta terapéutica**

Se considera que un paciente con EspAax responde a TB si tras 3 meses de tratamiento se consigue: a) al menos una disminución del BASDAI del 50% o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto a los valores previos (37), o b) disminución del ASDAS  $\geq 1,1$  (mejoría clínicamente importante) o disminución del ASDAS  $\geq 2,0$  (gran mejoría) (41). Asimismo, en cualquiera de las dos opciones, la opinión del médico basada en su experiencia y los datos clínicos de paciente es clave para decidir continuar o no con el tratamiento.

**Recomendación General 4:** *Se recomienda a la hora de establecer un régimen terapéutico tener en cuenta, la eficacia, la opinión del paciente, la seguridad y las comorbilidades. (GR: D; NE: 5; GA: 100%)*

No existen datos comparativos directos que demuestren diferencias en términos de eficacia y seguridad entre los diferentes anti-TNF ni entre los anti-TNF y el secukinumab (13, 27). En este sentido, la elección de uno u otro fármaco se valorará en consonancia con las recomendaciones de la mayoría de guías (3, 14), e función de otros factores asociados a las características y particularidades de administración de cada fármaco tales como: la disponibilidad de hospital de día y la facilidad de canalización vía intravenosa, la actividad laboral del paciente (que puede repercutir en la posibilidad de recibir tratamiento en régimen hospitalario) y de las preferencias personales del paciente. Finalmente, es importante a la hora de prescribir un fármaco tener en cuenta la presencia de manifestaciones extrarticulares y comorbilidades.

El AINE se considera la piedra angular y el tratamiento de inicio en pacientes con EspAax; sin embargo, su uso continuado se ha asociado a mayor dificultad en el control de la tensión arterial y de la insuficiencia cardíaca, deterioro de la función renal y un incremento de mortalidad a largo

plazo (51, 52). Por este motivo, se considera importante evaluar el perfil de riesgo CV y valorar alternativas terapéuticas, a la hora de prescribir y mantener de forma crónica un AINE en estos pacientes, especialmente cuando existe evidencia que el tratamiento anti-TNF parece reducir la disfunción endotelial y podría estabilizar la aterosclerosis subclínica en pacientes con EA (53, 54).

## Recomendaciones específicas:

*1. Se recomienda iniciar terapia biológica en aquellos pacientes con espondiloartritis axial persistentemente activa a pesar de tratamiento con AINE. (GR: A; NE: 1a, 1b; GA: 100%)*

*En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica se indicará cuando se acompañe además de PCR alta y/o signos de inflamación en RNM. (NE: 1b; GA: 100%)*

*No existen datos sólidos que apoyen la necesidad de combinar la terapia biológica con ningún FAME para mejorar la eficacia o alargar la supervivencia del fármaco en pacientes con espondiloartritis axial. (NE: 2b; GA: 89%)*

Diversos estudios indican que las manifestaciones clínicas y la carga de la enfermedad son comparables en pacientes con EspAax-nr y en EA definida (55, 56). Por tanto, ambos fenotipos clínicos requieren tratamiento, independientemente de la presencia de daño estructural.

Los inhibidores del TNF y el secukinumab han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la EA refractaria a AINE con reducción significativa de sintomatología clínica, actividad inflamatoria medida por PCR y/o RNM, capacidad funcional y calidad de vida a (26, 57-59), incluso hay datos a favor de un posible efecto enlentecedor de la progresión radiográfica espinal asociado a la terapia biológica (33, 60, 61).

Los inhibidores del TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept y golimumab) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la EspAax-nr refractaria a AINE, con reducción significativa de sintomatología clínica, y mejoría de la capacidad funcional y calidad de vida, de una forma similar a la observada en los pacientes con EA (16, 62-64). En estos estudios se ha evidenciado, además, una mejor respuesta clínica en aquellos pacientes en que la sintomatología clínica se asociaba a la presencia de una PCR alta y/o inflamación en la RMN de sacroiliacas. No todos los pacientes con EspAax-nr progresan a EA definida, diversos estudios han evidenciado que la presencia de PCR alta e inflamación sacroiliaca medida por RNM son factores predictores de progresión de la enfermedad y de respuesta a la terapia anti-TNF (63, 65, 66). En este sentido, es razonable que en pacientes con EspAax-nr se requiera que la actividad clínica de la enfermedad se acompañe de la presencia de una PCR alta y/o sacroilitis por RNM antes de establecer la indicación de terapia biológica.

No existen datos a día de hoy de eficacia de infliximab ni secukinumab en pacientes con EspAax-nr por lo que estos fármacos no están aprobados en esta indicación. No existen datos, en pacientes con EspAax, que apoyen la necesidad de combinar la terapia biológica (anti-TNF y/o secukinumab) con ningún FAME para mejorar la eficacia (12, 13, 26). Aunque los datos sobre supervivencia son más controvertidos, el grupo de panelistas de este consenso considera que, a día de hoy, son insuficientes para apoyar la combinación sistemática de la terapia biológica con un FAME (67-70).

*2. Se recomienda tener en cuenta la valoración de factores predictivos de respuesta a la hora de indicar TB, pero en ningún caso es obligatorio para la instauración del tratamiento. (GR: D; NE: 5; GA: 89%)*

*Los factores predictivos de respuesta identificados incluyen: la edad, el sexo, el tabaco, el peso, la actividad de la enfermedad (incluyendo RM), la capacidad funcional, el tiempo de evolución de la enfermedad y el HLA B27. (NE: 4; GA: 100%)*

Numerosos estudios han asociado ciertas variables de la enfermedad con una mejor respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF. La menor edad al inicio del tratamiento y el menor tiempo de evolución se han asociado con mejor respuesta tanto en pacientes con EA (37, 71-74) como en pacientes con EspAax-nr (63, 75). La mayor actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento constituye uno de los mayores factores predictivos de buena respuesta que aparece en la mayoría de estudios tanto en pacientes con EA como en pacientes con EspAax-nr (63, 75). Diversos estudios apuntan a que los individuos de sexo masculino presentarían una mejor respuesta terapéutica (71, 73, 74). Por el contrario, el sexo femenino (76) y una mayor discapacidad al inicio del tratamiento (BASFI inicial elevado) se asociarían a menor respuesta terapéutica (37, 72, 74). El sobrepeso expresado con índice de masa corporal (IMC) elevado se ha asociado en algunos estudios con menor respuesta al tratamiento, y se ha descrito además una asociación independiente entre IMC>30 y fallo al tratamiento (76). Los fumadores presentan menor reducción de la actividad de la enfermedad (BASDAI, ASDAS), especialmente cuando la PCR es alta, y peor respuesta al tratamiento, incluso si son ex-fumadores (77). Con respecto al HLA B27 existen datos contradictorios, si bien la mayoría de estudios apuntan a una mejor respuesta terapéutica en los individuos B27 positivos (74). En un reciente estudio, se sugiere que una respuesta precoz a la terapia anti-TNF es uno de los factores que más se asocia con buena respuesta a largo plazo (78).

No se dispone por el momento de factores predictivos contrastados de respuesta a la terapia con secukinumab.

Numerosos estudios evalúan la utilidad de nuevos biomarcadores para mejorar la predicción de respuesta a la terapia con anti-TNF. La calprotectina es uno de los que presenta mejores resultados, si bien hasta la fecha ninguno de ellos ha demostrado resultados concluyentes (79).

Existen numerosos factores asociados a la respuesta a la terapia anti-TNF. Ninguno de ellos, de forma aislada o en combinación, permite predecir con seguridad la respuesta final observada, por lo que su ausencia no debe impedir la instauración de la TB. Sin embargo, y en base a los resultados expuestos, parece importante, a la hora de mejorar la respuesta terapéutica a la TB, no retrasar el tratamiento en los pacientes activos pese a tratamiento con AINE, y mantener unos hábitos de vida saludables (evitar tabaco y sobrepeso).

3. Se recomienda valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de TB. (GR: D; NE: 5; GA: 100%)

*La terapia biológica es eficaz en reducir la inflamación ósea espinal y de sacroiliacas. Datos recientes sugieren que la terapia biológica es también eficaz en reducir la progresión radiográfica en EA. (NE: 1b, 4; GA: 78%)*

*Entre los factores predictivos de daño estructural se incluyen: el daño radiográfico basal, la afectación en RM, el sexo, el tabaco y la actividad de la enfermedad. (NE: 2b, 4; GA: 100%)*

*En pacientes con TB es aconsejable disponer de una radiografía basal y realizar una monitorización del daño estructural, especialmente en aquellos con mayor riesgo de progresión. (NE: 5; GA: 100%)*

La presencia de lesión radiográfica basal (sindesmofitos en la RX de columna vertebral) es el factor predictivo de progresión más importante (80, 81). Otros factores que se han asociado a una mayor progresión de la lesión radiográfica son, el sexo masculino, el tabaco y especialmente la persistencia de actividad inflamatoria de la enfermedad (valorada clínicamente, por niveles séricos de PCR y/o presencia edema óseo en la RNM) (81, 82).

La TB ha demostrado un efecto precoz de inhibición de la inflamación ósea espinal y de SI valorada por RNM ya objetivable desde las 6 semanas del inicio del tratamiento. Este efecto es claramente superior al obtenido con el uso de AINE o SSZ (62, 83-85). Existe una “ventana de oportunidad terapéutica” en las fases más precoces de la enfermedad (EspAax- nr) donde la TB parece ser especialmente eficaz en la inhibición de los focos de osteítis a nivel de SI o a nivel espinal (86). La reducción del edema óseo tras TB se correlaciona con el control de la actividad clínica de la enfermedad y la PCR, especialmente en EspAax-nr. Sin embargo, en los primeros estudios a 2 años la desaparición del edema óseo tras la terapia biológica con anti-TNF, especialmente en pacientes con enfermedad más evolucionada no demostró frenar la aparición de focos de degeneración grasa y la progresión del daño estructural (sindesmofitos) (87-89). En este sentido existen datos que apoyan que la asociación de inflamación mas degeneración grasa (DG) o la DG sin inflamación previa se asocia significativamente con la formación de sindesmofitos tras 5 a de tratamiento con infliximab (90). Datos recientes, sin embargo, apuntan a que el tratamiento con fármacos anti-TNF de forma continuada durante periodos de más de 4 años se asocian a una reducción significativa de la progresión del daño estructural espinal valorado por radiografía simple (mSASS) (33, 60). La progresión del daño estructural fue menor cuanto más precoz fue el inicio del tratamiento, especialmente en aquellos casos de < 5 años de evolución de la enfermedad y cuanto mayor fue el tiempo de mantenimiento del tratamiento con terapia anti-TNF (33).

Los datos de los ensayos principales de Secukinumab valorados a los 2 años parecen indicar que la reducción de la lesión osteítica se asocia a no progresión de las lesiones grasas y a una reducción de la progresión del daño estructural a nivel espinal. Los pacientes con factores de riesgo mayores de progresión radiográfica (sindesmofitos basales previos y PCR alta) fueron los que presentaron mayor reducción en la progresión (61). Los datos, esperanzadores, son aún

preliminares y precisan confirmarse en la práctica clínica y en periodos más prolongados para valorar posibles diferencias con los anti-TNF.

Existe poca información al respecto de la progresión radiográfica y la terapia biológica combinada con AINE. En un único estudio con 40 pacientes con EA la progresión radiográfica a los 2 años valorada por mSASSS fue menor en el grupo de tratamiento combinado con anti-TNF + AINE que en el grupo tratado solo con anti-TNF (91). Pero los datos que disponemos son aún preliminares y escasos para poder apoyar esta actitud terapéutica de forma sistemática.

Dado que la progresión del daño estructural es uno de los factores claves para determinar el grado de discapacidad a largo plazo (92). En pacientes con TB es aconsejable disponer de una radiografía basal y realizar una monitorización radiológica del daño estructural, especialmente en aquellos con mayor riesgo de progresión radiográfica. No existe un consenso sobre la frecuencia en realizar el control radiográfico pues este depende del grado de actividad de la enfermedad entre otros múltiples factores, por lo que se suele dejar a criterio médico. Sin embargo, en pacientes activos y en la línea de las recientes recomendaciones EULAR (48) parece razonable su realización en periodos de 2 años.

*4. Se recomienda que, después del fracaso a un primer anti-TNF, el paciente sea tratado con otro anti-TNF o anti-IL17. (GR D; NE: 4; GA: 100%)*

El tratamiento con un segundo anti-TNF o secukinumab en pacientes con EA que han fallado a un anti-TNF previo es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes. No obstante, la respuesta clínica observada es menor a la que experimentan los pacientes que reciben un primer biológico (93-99). No hay datos de diferencias en eficacia ni supervivencia entre el cambio de anti-TNF o el cambio de diana terapéutica (secukinumab). La eficacia disminuye con el uso de sucesivos tratamientos biológicos, pero sigue encontrándose respuesta tras el tercer biológico (93-99). Hay datos que sugieren una mejor respuesta en los pacientes que cambian a un segundo anti-TNF por ineficacia secundaria o toxicidad del primero frente a los pacientes que presentan falta primaria de respuesta a anti-TNF

La supervivencia del fármaco fue menor en los sucesivos cambios de anti-TNF (93-95, 97), no obstante las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística, posiblemente por falta de tamaño muestral. Aunque sí que parece que hay diferencias de supervivencia en favor de los que cambian por ineficacia secundaria y toxicidad frente a ineficacia primaria (100). En estas situaciones de ineficacia primaria del anti-TNF, sería razonable valorar el cambio de diana terapéutica y usar secukinumab.

No existe todavía evidencia sobre la eficacia del cambio a anti-TNF tras fracaso a secukinumab, pero el grupo de panelistas considera razonable utilizar un anti-TNF en estas situaciones. No existen datos sobre el cambio de terapia anti-TNF en EspAax-nr, pero se asume que la respuesta no diferiría de la de los pacientes con EA.

No se han encontrado evidencias de eficacia de otros fármacos biológicos como rituximab o abatacept tras el fracaso a terapia anti-TNF. En el caso de ustekinumab no se han publicado datos al respecto.

*5. Se recomienda valorar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco anti-TNF en los pacientes que hayan alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad de forma mantenida. (GR D; NE: 2b, 4; GA: 100%).*

*6. Se recomienda que, ante un aumento de la actividad de la enfermedad, en aquellos pacientes en los que se ha reducido la dosis de anti-TNF, se considere el aumento de las dosis, volviendo a las dosis previas o a dosis estándar (GR: D; NE: 5; GA: 100%)*

En la revisión sistemática de la literatura sobre este tema encontramos 13 estudios (101-113). De ellos, pocos especifican el tiempo en remisión de la enfermedad antes de realizar la optimización; sin embargo, en la mayoría de ellos el periodo previo oscila entre 6 meses y un año (105, 111-114), por lo que en la práctica clínica parece razonable esperar al menos 6 meses de remisión de la enfermedad antes de considerar la optimización.

La tasa de recaídas en pacientes con EA a los que se aplicaron estrategias de reducción de las dosis osciló entre el 0% y el 47% (101, 102, 104-106, 108, 109, 111-113). Además, un estudio reciente comunicado en el congreso ACR de 2016 (115), demostró que en pacientes con EA en remisión clínica (BASDAI  $\leq 2$ , sin artritis o entesitis y PCR normal) mantenida un mínimo de 6 meses, la pauta de tratamiento con dosis reducidas de anti-TNF (aproximadamente 40% de la dosis estándar) no fue significativamente inferior, ni en eficacia ni seguridad, a la pauta con dosis estándar.

No hay ningún estudio dirigido específicamente a evaluar factores que predigan el desenlace tras la reducción de dosis de la TB. Algunos apuntan que la menor duración de la remisión antes de la reducción de dosis, la menor duración del tratamiento y la menor duración de la enfermedad son factores asociados a la presencia de recaídas (111). Por el contrario, un mayor ASQoL antes de la optimización, el sexo masculino y no haber recibido previamente anti-TNF se asociaron con buena respuesta a la optimización (109, 112). No se considera una opción razonable reducir la TB en pacientes con EspAax que no han conseguido el objetivo terapéutico (remisión o baja actividad), pues la persistencia de la actividad de la enfermedad es el factor más importante para el rebrote clínico.

Hasta la fecha solo disponemos de resultados de optimización con fármacos anti-TNF. Se desconocen los efectos a largo plazo de la reducción de dosis de TB sobre la supervivencia del fármaco o el daño estructural. Datos recientes sugieren que los pacientes con lesión radiográfica vertebral previa que van con dosis reducida progresarían más que los que reciben dosis plenas (116)

No existen datos respecto a los pacientes con EspAax-nr, aunque se aconseja seguir la misma pauta que en aquellos con EA.

En la mayoría de estudios, en los que, tras la recaída, se volvió a las dosis previas a la optimización o a dosis estándar, se recuperaba la respuesta clínica con unas tasas de repuesta por encima del 75% (104, 106, 109, 112).

No existe una definición de recaída establecida y se han usado diferentes medidas para considerar brote de actividad de la enfermedad. El panel de expertos ha considerado rebrote clínico cualquier situación que suponga una pérdida del objetivo terapéutico fijado al inicio del tratamiento, ya sea por incremento del BASDAI y la PCR o por un aumento del ASDAS. El panel considera también fundamental tener en cuenta a la hora de decidir el manejo de este rebrote, bien sea reajustando el tratamiento con AINE y/o reinstaurando la TB (volviendo a las dosis previas a la optimización o a dosis estándar), la valoración global que el médico haga del mismo y de sus circunstancias (gravedad del rebrote, persistencia en el tiempo y/o asociación a otras manifestaciones), así como la opinión del paciente.

Si la reducción del tratamiento es una opción a considerar en pacientes que han alcanzado el objetivo terapéutico y que lo mantienen durante un cierto tiempo, la interrupción del tratamiento no es un objetivo en sí mismo y no hay datos que avalen de forma sistemática esta actitud. En base a algunas series y casos aislados se ha sugerido la posibilidad de valorar suspender el tratamiento de forma individualizada en pacientes que han alcanzado el objetivo terapéutico y que lo mantienen después de reducir al máximo el tratamiento biológico (117), sin embargo los datos disponibles son muy escasos y no permiten actualmente apoyar esta actitud terapéutica.

*7. Se recomienda, en pacientes con EspAax que presenten manifestaciones periféricas activas, valorar la utilización de sulfasalazina y/o infiltraciones locales con glucocorticoides previamente a la terapia biológica. (GR: B; NE: 2b; GA: 100%)*

Entre un 30-50% de los pacientes con EspAax presentan también afectación periférica en forma de artritis, entesitis o dactilitis, con una frecuencia similar entre pacientes con EA y EspAax-nr (118). En los pacientes con EspAax con síntomas axiales estables pero que presentan manifestaciones periféricas activas, en especial de artritis y dactilitis, debe valorarse inicialmente el tratamiento con AINE y las infiltraciones locales con glucocorticoides. En los pacientes con entesitis, en caso de realizar infiltraciones locales, se debe evitar la inyección directa sobre el tendón, sobre todo en los de gran tamaño como el tendón de Aquiles, el rotuliano o el del cuádriceps.

Los FAME no han demostrado su eficacia para tratar los síntomas de enfermedad axial, ni tampoco existe evidencia que apoye su uso en entesitis. Pueden estar indicados en

pacientes con artritis activa que han presentado intolerancia o ausencia de respuesta a los tratamientos anteriores. La sulfasalazina (SSZ) ha mostrado, en estudios controlados, que es efectiva, aunque de forma modesta, sobre las manifestaciones articulares a dosis de 2-3 gramos al día (119, 120). No existen recomendaciones basadas en la evidencia para apoyar el tratamiento con otros FAME como metotrexato o leflunomida, por este motivo su elección dependerá de las comorbilidades, experiencia del clínico y preferencias del paciente. En cualquier caso, el tratamiento con FAME se debe mantener un mínimo de tres meses antes de considerar su ineficacia.

La terapia biológica estará indicada en pacientes con EspAax con manifestaciones periféricas activas que no responden al tratamiento convencional. La eficacia de los anti-TNF y el secukinumab no solo se ha demostrado en pacientes con EspAax con o sin manifestaciones periféricas asociadas (26, 121-123), sino también en otras formas de EspA en donde la artritis periférica es una manifestación clínica predominante como la artritis psoriásica (124, 125) y la artritis relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal (126).

*8. Se recomienda, en pacientes con EspA periférica persistentemente activa sin respuesta a tratamiento convencional (AINE, FAME, infiltraciones locales), valorar el tratamiento con fármacos anti-TNF. (GR: D; NE: 5; GA: 78%)*

Los pacientes con EspA de predominio exclusivamente periférico constituyen un subgrupo particular, pero si se excluye a los pacientes con artritis psoriásica (APs), el resto, al ser un grupo de mayor heterogeneidad clínica, no suelen incluirse en ensayos clínicos controlados para la valoración de nuevos tratamientos. Por este motivo, son escasos los estudios que valoran el tratamiento de estos pacientes, en su mayoría no son ensayos clínicos controlados y están realizados con un número pequeño de pacientes. Aunque no existen estudios específicos con FAME, los resultados en pacientes con APs con afectación periférica, así como la práctica clínica sugieren su utilidad. Varios estudios con adalimumab y golimumab, dos de ellos controlados, demuestran una clara eficacia de la terapia con anti-TNF en estas situaciones, aunque todos ellos presentan ciertas limitaciones metodológicas (127-129). También se ha observado la eficacia del tratamiento con anti-TNF en varios estudios observacionales realizados en pacientes con artritis reactiva (ARe) (130, 131) que incluso permitió suspender el tratamiento por remisión clínica en un tercio de los pacientes (131).

No existen ECA utilizando otras TB, ni tampoco estudios a largo plazo para confirmar la eficacia y seguridad de los anti-TNF en pacientes con EspA periféricas. Sin embargo, existen numerosos ECA en pacientes con EspAax y APs donde se demuestra que los

distintos anti-TNF existentes, son eficaces en el tratamiento de la artritis periférica, entesitis y dactilitis (121-124) . Por este motivo se aconseja el tratamiento con anti-TNF en pacientes con EspA periféricas activos y refractarios a terapia convencional incluidos FAME, según se ha definido en apartados anteriores.

*9. Se recomienda, en pacientes con EspAax y uveítis anterior recidivante grave o uveítis crónica refractaria a la terapia convencional, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF. (GR: D; NE: 5; GA: 100%)*

Está fuera del objetivo de este documento dar recomendaciones sobre el tratamiento oftalmológico de las uveítis asociadas a EspA; pero hay que mencionar que, dada la eficacia mostrada en esta situación por las distintas terapias biológicas, éstas deberían considerarse de conformidad con el oftalmólogo en pacientes con uveítis anteriores agudas refractarias a terapia convencional, o uveítis recidivantes graves refractarias a terapia convencional (muy recurrentes con más de 3 brotes al año o presencia de secuelas oculares que comprometan la visión del ojo).

Los datos publicados y comunicados de estudios y registros, sugieren que la terapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF reducen el número de nuevos episodios de uveítis en pacientes con EspAax de forma más intensa que el tratamiento con etanercept (132-135). Sin embargo, no existe ninguna evidencia que etanercept aumente el número de episodios de uveítis en estos pacientes. Además, en un estudio controlado comparando etanercept frente a sulfasalazina, fármaco habitualmente empleado para reducir los brotes de uveítis en pacientes con EspAax, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de aparición de uveítis entre ambos tratamientos (136).

No existen evidencias suficientes de la eficacia de las nuevas terapias anti-IL12/23 o anti-IL17 en el tratamiento de la uveítis asociada a EspA. Sin embargo, los datos procedentes de los diferentes ensayos clínicos de secukinumab no apoyan que su administración se asocie a un aumento en la incidencia de los brotes de uveítis en estos pacientes (26)

*10. Se recomienda, en pacientes con EspAax y enfermedad inflamatoria intestinal activa o antecedentes de la misma, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF. (GR: D; NE: 5; GA: 100%)*

Está también fuera del objetivo de este documento dar recomendaciones sobre el tratamiento específico de las EspA asociadas a enfermedades inflamatorias intestinales; pero hay que mencionar que, dada la eficacia mostrada en esta situación por los anticuerpos monoclonales anti-TNF, éstos deberían considerarse, de conformidad con el especialista en aparato digestivo, en dichos pacientes, intentando coordinar el manejo de los diferentes dominios, articular y digestivo, de la enfermedad. Los fármacos biológicos actualmente indicados en España para la

enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa son infliximab, adalimumab y vedolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ ). Este último, no tiene eficacia en la afectación articular por lo que su uso está restringido a la actividad intestinal. Golimumab está indicado en colitis ulcerosa pero no en enfermedad de Crohn, certolizumab no está aprobado por la EMA para ninguna enfermedad inflamatoria intestinal, pero si lo está por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

El receptor soluble, etanercept, no tiene indicación en la enfermedad inflamatoria intestinal, y no hay datos de que tenga eficacia en esta situación. Sin embargo, tampoco hay datos de que su uso agrave o aumente el número de episodios de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con EA (137).

Ustekinumab, ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria a anti-TNF, en base a la evidencia publicada (138). Aunque, Ustekinumab tiene datos preliminares de eficacia en pacientes con EA (30) no dispone aún de datos definitivos y, por tanto, no tiene la indicación aprobada para pacientes con EspAax.

No existen datos que apoyen la eficacia de secukinumab en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn y Colitis ulcerosa) asociada a EspAax. En un estudio en pacientes con enfermedad de Crohn activa moderada/grave, el tratamiento con secukinumab no demostró ninguna eficacia, y presentó una tasa de acontecimientos adversos superior al placebo (29). Sin embargo, de los datos publicados en los estudios de registro con secukinumab en EA, y las extensiones de los mismos, no se evidencia que el fármaco aumente el número de episodios de enfermedad inflamatoria intestinal en estos pacientes (139).

## Discusión

El presente documento forma parte de la tercera actualización del Consenso de la SER sobre el uso de TB en las EspAax. El documento se apoya en las revisiones y recomendaciones de la actualización reciente de la Espoguía (3) y en una revisión crítica del consenso previo (14), y está basado en la mejor evidencia científica disponible y en la experiencia clínica de expertos. Con respecto al anterior consenso destaca un cambio de estructura, basado en la elaboración de una serie de recomendaciones, que se apoyan en evidencia científica, y se exponen en una tabla. Algunas de las recomendaciones incorporan aclaraciones adicionales, con información relevante que los panelistas hemos creído necesario destacar. Finalmente, el texto incorpora también un algoritmo de tratamiento, en base a las recomendaciones efectuadas. Creemos sinceramente que este formato va a facilitar la toma de decisiones por parte de nuestros compañeros dirigidas a los pacientes con EspAax que requieren terapia biológica.

En este consenso se ha querido destacar de forma explícita, ya en la introducción, la unidad que, a criterio de los panelistas, constituye la EspAax. Un grupo de procesos con características clínicas y carga de enfermedad similares y que, por tanto, con matices en su indicación, todos ellos pueden ser tributarios de terapia biológica.

En el apartado de nuevos fármacos biológicos disponibles, se ha incluido certolizumab pegol, un nuevo anti-TNF, con un nivel de evidencia en el tratamiento de EspAax similar al de los otros fármacos anti-TNF disponibles. Se ha incorporado también el concepto de biosimilares, y sus

indicaciones. Actualmente tenemos disponibles 3 biosimilares de Remicade y un biosimilar de Enbrel. Finalmente, y posiblemente lo más novedoso, en el capítulo de fármacos, se ha incorporado secukinumab (Inhibidor de IL17); la primera molécula con una diana terapéutica diferente al TNF. La incorporación de secukinumab no sólo es relevante porque amplía el espectro de posibles dianas terapéuticas, sino porque constituye la culminación de toda una serie de descubrimientos realizados en esta última década en torno a la barrera mucosa intestinal y el eje IL-23/IL-17, que han permitido entender mejor la fisiopatología de las espondiloartritis (140).

Otra de las aportaciones incluida en el consenso es, sin abandonar definitivamente el BASDAI, la incorporación de forma preferente del índice de actividad ASDAS para la valoración de la actividad de la enfermedad, así como para establecer los objetivos terapéuticos. Esta decisión está avalada por la apuesta decidida, por parte de los panelistas, de un régimen terapéutico basado en la consecución de objetivos (estrategias T2T, en la literatura anglosajona), con control estricto de la enfermedad; situación en la que ASDAS ha demostrado claramente ser superior a BASDAI para predecir la evolución de los pacientes (45).

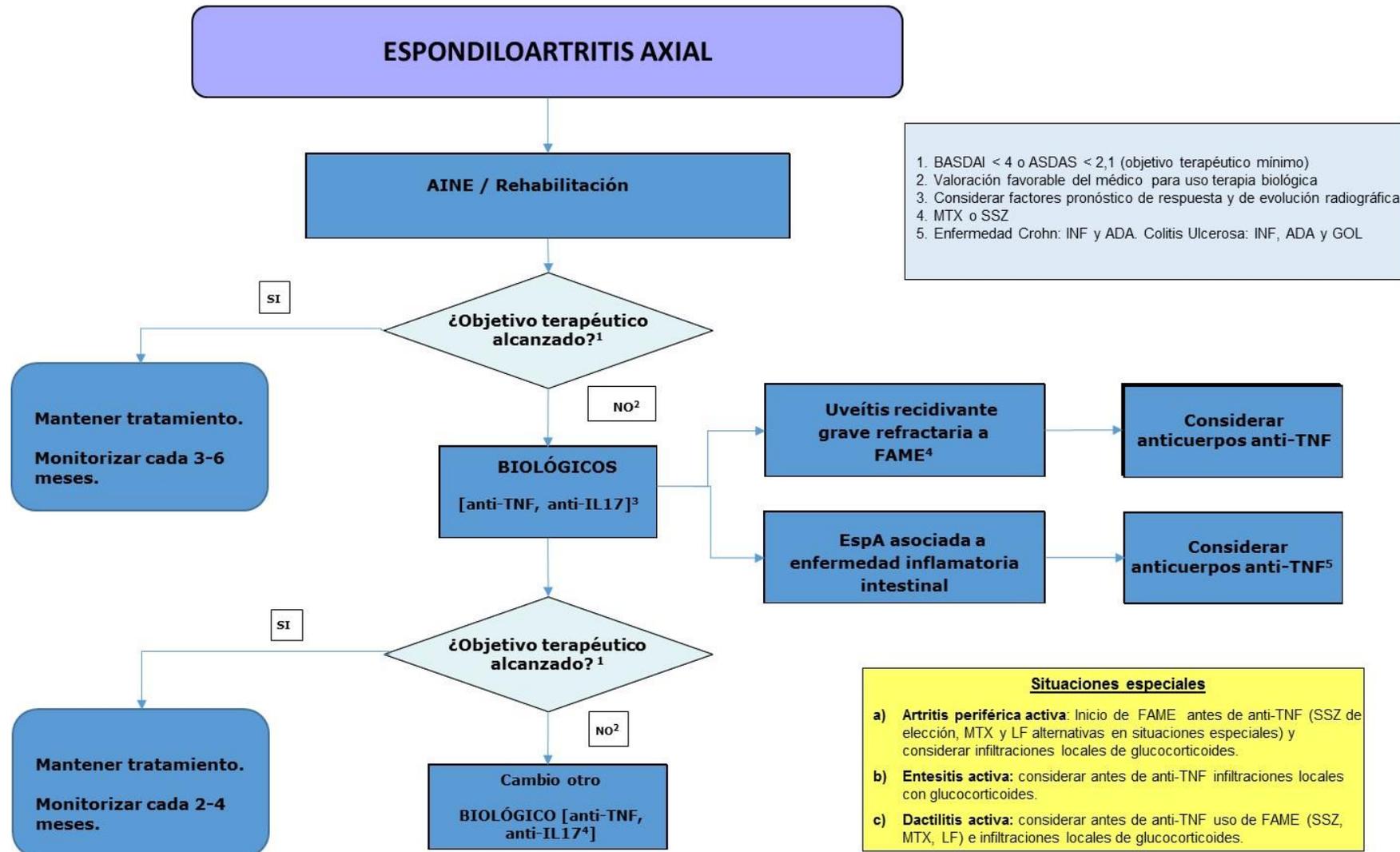
En el apartado de pacientes con EA refractaria a terapia convencional se ha decidido situar a los fármacos anti-TNF y secukinumab al mismo nivel. Esta decisión, plasmada también en el algoritmo terapéutico, es algo diferente a otras recomendaciones internacionales recientemente publicadas (2), pero se basa, en nuestro criterio, en la ausencia de diferencias entre las diferentes moléculas, derivada de los resultados de los ensayos de registro (12, 13, 26). Los panelistas son, sin embargo, conscientes de que los datos de eficacia y seguridad disponibles para los fármacos anti-TNF son mucho más numerosos y emanan de los ensayos clínicos y de la práctica clínica habitual durante más de dos décadas; lo que sitúa a estos fármacos en un lugar preeminente en el tratamiento de estos pacientes.

Los nuevos datos publicados en la literatura han permitido incorporar recomendaciones nuevas sobre factores predictivos de respuesta y de progresión del daño estructural, que deben facilitar la toma de decisiones en determinadas circunstancias. Se han añadido también recomendaciones de tratamiento en pacientes refractarios a anti-TNF (en esta ocasión de especial interés, al disponer por primera vez de una molécula dirigida a una diana terapéutica diferente al TNF). Finalmente, recomendaciones para la optimización de la terapia biológica, en pacientes que han alcanzado y mantenido durante un tiempo el objetivo terapéutico. Estas últimas, con una evidencia científica aún pobre, pero avaladas por la práctica clínica.

El consenso se ha escrito en base a la evidencia clínica, y no incorpora voluntariamente ninguna referencia a aspectos fármaco-económicos. Los panelistas consideran que estos aspectos son cambiantes en el tiempo y diferentes en los distintos territorios y hospitales del país; y por tanto un tema a considerar por cada reumatólogo, en base a sus condiciones particulares y específicas. Sin embargo, en situación de idéntica eficacia y seguridad, el coste debe ser un elemento a tener en cuenta a la hora de tomar la decisión compartida médico-pacientes sobre la terapia biológica a prescribir. Finalmente, en este consenso se incorporan también recomendaciones para el manejo con terapia biológica de pacientes con EspAax y artritis periférica, así como en pacientes con presencia de manifestaciones extraarticulares. Incluye el texto también un pequeño

apartado para las EspA periféricas, pues si bien no forman parte del objetivo de este consenso, pueden ser de utilidad a nuestros compañeros y no se hallan incluidas en ningún otro consenso.

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO



## Agenda de investigación

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

## Agradecimientos

## Bibliografía

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):25-31.
2. van der Heijde D, Ramiro S. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. 2017.
3. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015.
4. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(4):404-9.
5. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Collantes E, Batlle E, Fernandez-Sueiro JL, Gratacos J, et al. Work disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36:2512-6.
6. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1241-8.
7. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1205-15.
8. Balazcs E, Sieper J, Bickham K, Mehta A, Frontera N, Stryszak P, et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016;17(1):426.
9. Gratacos J, Moreno Martinez-Losa M, Font P, Montilla C, Fernandez-Espartero C, Linares LF, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs? *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(1):94-9.
10. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(11):2325-9.
11. European Medicines Agency. Ficha tecnica de simponi (golimumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf).
12. Heldmann F, Dybowski F, Saracbasi-Zender E, Fendler C, Braun J. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Current rheumatology reports*. 2010;12(5):325-31.
13. Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, van der Heijde D. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(8):1378-87.
14. Juanola Roura X ZMP, Sanz Sanz J et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):113-123.
15. Desmarais J, Beier S, Deodhar A. Certolizumab pegol for treating axial spondyloarthritis. *Expert opinion on biological therapy*. 2016;16(8):1059-64.

16. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):39-47.
17. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2270-8.
18. Abad Hernández MA, et al. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. *Reumatol Clin*. 2015; 11(5):269–278.
19. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009. Available from: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf).
20. European Medicines Agency. Ficha técnica del Infliximab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf) [consultado 16 Oct 2016].
21. European Medicines Agency. Ficha técnica de remsima. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002576/WC500150871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf).
22. European Medicines Agency. Ficha técnica de flixabi. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004020/WC500208356.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004020/WC500208356.pdf)
23. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(10):1613-20.
24. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(10):1605-12.
25. European Medicines Agency. Ficha técnica de benepali. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004007/WC500200380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf).
26. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2534-48.
27. Baeten DL, Braun J, Baraliakos X, Sieper J, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a 52-week phase 3 randomized placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66:S360.
28. Baraliakos X DA, Braun J, Baeten D, Dougados M, Sieper J, Emery P, et al. Effect of Interleukin-17A Inhibition on Spinal Radiographic Changes through 2 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Results of a Phase 3 Study with Secukinumab [Internet]. *ACR Meeting Abstracts. Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10).
29. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's

disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693-700.

30. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(5):817-23.

31. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(9):1475-80.

32. van der Heijde D, Deodhar A. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. 2017.

33. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(10):2645-54.

34. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(4):946-54.

35. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(2):582-91.

36. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):101-7.

37. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(6):665-70.

38. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, Ryu HJ, Choi HJ, Baek HJ, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clinical rheumatology*. 2015;34(8):1397-405.

39. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(3):R439-44.

40. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1455-61.

41. Machado PM, Raychaudhuri SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2014;28(5):711-28.

42. Cardiel MH, Londono JD, Gutierrez E, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J, Burgos-Vargas R. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Dougados Functional Index (DFI) in a Spanish speaking population with spondyloarthropathies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4):451-8.

43. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(1):18-24.

44. Fernandez-Espartero C, de Miguel E, Loza E, Tomero E, Gobbo M, Descalzo MA, et al. Validity of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with early

- spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1350-5.
45. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(10):1894-905.
  46. Navarro-Compan V, Ramiro S. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. 2016;75(5):874-8.
  47. Machado PM, Landewé RBM, Van Der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the ankylosing spondylitis disease activity score: Results from OMERACT 10. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(7):1502-6.
  48. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. 2015;74(7):1327-39.
  49. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;49(4):483-7.
  50. Kiltz U, Essers I, Hilgsmann M, Braun J, Maksymowych WP, Taylor WJ, et al. Which aspects of health are most important for patients with spondyloarthritis? A Best Worst Scaling based on the ASAS Health Index. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(10):1771-6.
  51. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):550-6.
  52. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Annals of internal medicine*. 2015;163(6):409-16.
  53. Genre F, Lopez-Mejias R, Miranda-Filloo JA, Ubilla B, Mijares V, Carnero-Lopez B, et al. Anti-TNF-alpha therapy reduces endothelial cell activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology international*. 2015;35(12):2069-78.
  54. van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):119-23.
  55. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis care & research*. 2012;64(9):1415-22.
  56. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;44(5):556-62.
  57. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014.
  58. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2199-213.
  59. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(7):1317-25.

60. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(4):710-5.
61. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A. 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*. 2016.
62. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(8):2091-102.
63. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):815-22.
64. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(10):2702-12.
65. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(9):1276-81.
66. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(8):1369-74.
67. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandstrom T, Askling J, Jacobsson LT. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):970-8.
68. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, Avila-Ribeiro P, Fonseca R, Borges J, et al. Effect of Comedication With Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Retention of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Spondyloarthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(11):2671-9.
69. Mease PJ, van der Heijde D, Karki C, Liu M, Pandurengan R, Park Y, et al. Discontinuation of Biologic Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis—Data from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis (PsA/SpA) Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
70. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewe R, 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(1):e000396.
71. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(3):R94.
72. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):2002-8.

73. Fagerli KM, Lie E, Heiberg MS, Van Der Heijde DMFM, Kalstad S, Mikkelsen K, et al. Predictors of ASDAS major improvement in patients with ankylosing spondylitis receiving their first TNF inhibitor. Results from a longitudinal observational study. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(10).
74. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open*. 2015;1(1):e000017.
75. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(7):1981-91.
76. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(5):875-81.
77. Grintborg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(4):659-68.
78. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):700-6.
79. Maksymowych WP. Biomarkers in axial spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(4):343-8.
80. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(10):1462-6.
81. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(5):1388-98.
82. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(1):93-102.
83. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(8):1728-34.
84. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(2):408-12.
85. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(4):590-6.
86. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Prevention of new osteitis on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis during 3 years of continuous treatment with etanercept: data of the ESTHER trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(2):257-61.

87. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(10):3063-70.
88. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(5):1324-31.
89. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(4):R127.
90. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(10):1819-25.
91. Haroon N, Shen H, Carty A, Anton A, Cook RJ, Inman RD. Continuation of non-steroidal anti-inflammatory drugs may reduce radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on biological therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(10).
92. Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):863-7.
93. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(3):R117.
94. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):157-63.
95. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(6):1010-3.
96. Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - Results from the Czech National Register ATTRA. *Reumatologia*. 2012;50(4):294-306.
97. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(7):1149-55.
98. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF-alpha inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S93-100.
99. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert opinion on biological therapy*. 2016;16(5):711-22.
100. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(5):1290-7.
101. Lee SH, Lee YA, Hong SJ, Yang HI. Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients. *Clinical rheumatology*. 2008;27(2):179-81.

102. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clinical rheumatology*. 2010;29(10):1149-54.
103. Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Vargas-Lebron C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clinical rheumatology*. 2011;30(7):993-6.
104. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics*. 2013;7:1-6.
105. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera ME, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. *Expert opinion on biological therapy*. 2014;14(2):145-50.
106. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganelli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clinical rheumatology*. 2014;33(5):707-11.
107. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(7):1177-85.
108. Morck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-d'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: a two-year pilot study. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:289845.
109. Paccou J, Bacle-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(7):1418-23.
110. Zavada J, Uher M, Sisol K, Forejtova S, Jarosova K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs is equally effective and less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over two years: A propensity score-matched cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74:749.
111. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, Maymo J. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? *Rheumatology international*. 2015;35(9):1565-8.
112. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, Houtman PM, Bos R, Bootsma H, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF-alpha blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(2):174-80.
113. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CL, Turk S, Navarro-Compan V, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(9):1638-46.
114. Zavada J, Uher M, Sisol K, Forejtova S, Jarosova K, Mann H, 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 ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):96-102.
115. Gratacos-Masmitja J, Pontes C, Torres F, et al. Dose Reduction Compared with Standard Dosing for Maintenance of Remission in Patients with Spondyloarthropathies and Clinical Remission with Anti-TNF: A Randomised Real-Life Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10).

116. Park JW, Kwon HM, Park JK, Choi JY, Lee EB, Song YW, et al. Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. 2016;11(12):e0168958.
117. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuna R, Hernandez-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(7):1200-9.
118. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis research & therapy. 2016;18:196.
119. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(9):1147-53.
120. Regel A, Sepriano A. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. 2017;3(1):e000397.
121. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. The Journal of rheumatology. 2002;29(1):118-22.
122. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. Arthritis and rheumatism. 2001;44(9):2112-7.
123. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. Arthritis and rheumatism. 2005;52(12):3898-909.
124. Grintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis and rheumatism. 2011;63(2):382-90.
125. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year follow-up from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis care & research. 2016.
126. Barreiro-de-Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz JE. Efficacy of adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. 2012;104(9):468-72.
127. Paramarta JE, De Rycke L, Heijda TF, Ambarus CA, Vos K, Dinant HJ, et al. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of peripheral arthritis in spondyloarthritis patients without ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(11):1793-9.
128. Mease P, Sieper J, Van den Bosch F, Rahman P, Karunaratne PM, Pangan AL. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2015;67(4):914-23.
129. Carron P. Efficacy of Golimumab in patients with active very early peripheral spondyloarthritis. first results from the CRESPA trial. International Congress on Spondyloarthritis (SPA) 2016: Abstract O4.

130. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, Berthelot JM, Dernis E, Houvenagel E, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(5):1274-80.
131. Brinster A, Guillot X, Prati C, Wendling D. Anti-TNF treatment of reactive arthritis. A monocentric experience. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2016.
132. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis care & research*. 2016;68(6):838-44.
133. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(8):2447-51.
134. Lie E, et al. The Effect of TNF Inhibitor Treatment on Occurrence of Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis: Results from the Swedish Biologics Register. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (supp): 1271-2.
135. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1631-4.
136. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(6):1543-51.
137. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(4):639-47.
138. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1519-28.
139. Deodhar Aea. Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Pooled Safety Analysis of Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials. *ACR/ARHP Annual Meeting*. 2015.
140. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nature medicine*. 2012;18(7):1069-76.