

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Leczenie spondyloartropatii osiowych ze szczególnym uwzględnieniem postaci nieradiograficznej — rola sekukinumabu

## Treatment of axial spondyloarthritis with particular emphasis on the non-radiographic form — the role of secukinumab

### STRESZCZENIE

Spondyloartropatie osiowe to przewlekłe choroby zapalne, dotyczące głównie kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. Nie ma jasności co do tego, czy nieradiograficzna postać spondyloartropatii osiowej stanowi wczesne stadium zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, czy jest odrębną jednostką chorobową, jednak obie wymagają leczenia. Niepowodzenie terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych. To właśnie wprowadzenie leków biologicznych stało się istotnym przełomem w terapii tej grupy chorych. Początkowo w leczeniu dostępne były jedynie inhibitory czynnika matrycy

nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Jednak kolejne lata badań i lepsze zrozumienie patogenezы choroby przyniosły dowody na istotne znaczenie odmiennych szlaków immunologicznych między innymi roli IL-17. Sekukinumab — jako inhibitor IL-17 — jest pierwszym zarejestrowanym lekiem biologicznym o innym mechanizmie działania niż blokada TNF- $\alpha$ , którego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu spondyloartropatii osiowych potwierdzono w badaniach klinicznych.

Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 3: 131–137

**Słowa kluczowe:** zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa; leczenie biologiczne; interleukina 17; sekukinumab

### WSTĘP

Spondyloartropatie (SpA, *spondyloarthritis*) to grupa przewlekłych chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym, z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, obejmującymi objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (m.in. zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgni-nych, zapalenie pochewek ścięgien) oraz objawy pozastawowe (m.in. zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu, łuszczyca

skóry, nieswoiste choroby zapalne jelit). Jednym z najczęściej stosowanych kryteriów podziału SpA jest podział na postać obwodową (w której dominują objawy ze strony stawów obwodowych) oraz osiową (w której dominują objawy ze strony kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych) [1–3].

Wcześniej SpA osiowe kojarzono głównie z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK). Rozpoznanie ZZSK jest ustalone na podstawie Zmodyfikowanych Kryteriów Nowojorskich dla ZZSK. Jest ono pewne, jeżeli spełnione jest kryterium radiograficzne (*sacroiliitis* okres  $\geq 2^\circ$  obustronnie lub  $3^\circ$ – $4^\circ$

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Dorota Sikorska  
Katedra i Klinika Reumatologii,  
Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu  
e-mail: dorota\_s8@wp.pl

jednostronnie) i co najmniej jedno kryterium kliniczne:

- ból dolnej części pleców i uczucie sztywności trwające dłużej niż 3 miesiące z poprawą po ćwiczeniach, ale nieustępujące w czasie odpoczynku;
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w płaszczyznach strzałkowej i czołowej;
- ograniczenie rozszerzalności oddechowej w odniesieniu do wartości prawidłowych skorelowanych z wiekiem i płcią [4].

Jednak zdarzają się chorzy, którzy mają bóle kręgosłupa i/lub stawów krzyżowo-biodrowych oraz spełniają inne kryteria rozpoznania SpA osiowych, ale nie spełniają radiograficznych kryteriów rozpoznania ZZSK (*sacroiliitis* okres  $\geq 2^\circ$  obustronnie lub  $3^\circ$ – $4^\circ$  jednostronnie). Właśnie dla takich pacjentów wprowadzono rozpoznanie nieradiograficznej SpA osiowej. Nieradiograficzną postać SpA osiowej rozpoznaje się u osób z klasycznymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi ZZSK, ale bez zaawansowanych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych. Rozpoznanie ustala się na podstawie obecności zmian zapalnych w rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) i/lub występowania innych objawów klinicznych i laboratoryjnych [5]. Obecnie do rozpoznania nieradiograficznej postaci SpA stosuje się powszechnie kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii według Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (ASAS, *ASsessment in Ankylosing Spondylitis*) z 2010 roku (tab. 1.) [3].

Pomimo stworzenia tych nowych kryteriów diagnostycznych SpA oraz postępu technik obrazowania (powszechne stosowanie MRI) [6], nadal istnieje problem zbyt późnego rozpoznawania choroby i tym samym opóźnienia w rozpoczęciu terapii. Czas między wystąpieniem pierwszych objawów choroby a jej rozpoznaniem to średnio kilka, a nawet kilkanaście lat. Przyczyn tego zjawiska jest kilka, a wśród nich bardzo istotny jest fakt zbyt późnego kierowania pacjenta do specjalisty reumatologa (pacjenci są leczeni w poradni lekarza rodzinnego, poradni neurologicznej czy ortopedycznej), a problem ten obserwowany jest nie tylko w Polsce, ale na całym świecie [7, 8].

Nie ma jasności co do tego, czy nieradiograficzna postać SpA osiowej stanowi wczesne stadium ZZSK, czy jest odrębną jednostką chorobową. Jeśli obserwuje się chorych z nieradiograficzną SpA osiową przez okres 2 lat, to

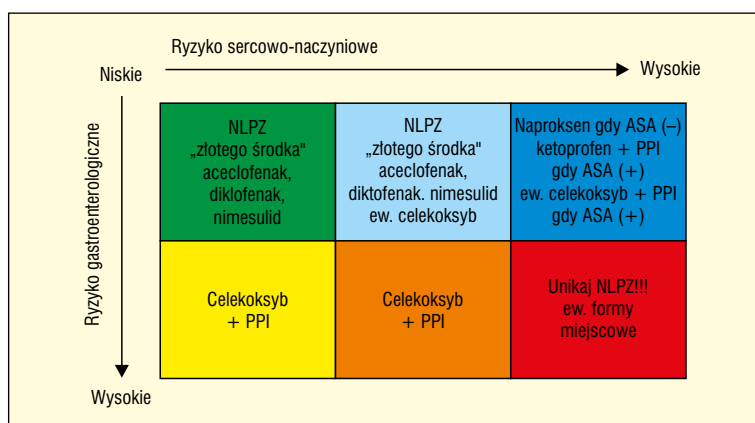
**Tabela 1.** Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii według ASAS z 2010 roku

|  |
|--|
| Spondyloartropatia osiowa (kryteria można zastosować u chorych, u których ból pleców utrzymuje się $\geq 3$ miesiące i wystąpił przed 45. rż.), gdy: |
| 1) zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (MR lub RTG) oraz $\geq 1$ inna cecha SpA                                  |
| lub  |
| 2) występowanie antygeny HLA-B27 oraz $\geq 2$ inne cechy SpA  |
| Cechy SpA:   |
| — zapalny ból pleców   |
| — zapalenie stawów obwodowych  |
| — zapalenie przyczepów ścięgniastych (w obrębie pięty)   |
| — zapalenie błony naczyniowej oka  |
| — zapalenie palców ( <i>dactylitis</i> )   |
| — łuszczyca  |
| — choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego   |
| — dobra odpowiedź na NLPZ  |
| — SpA w wywiadzie rodzinnym  |
| — obecny antygen HLA-B27   |
| — zwiększone stężenie CRP w surowicy   |

u około 10% z nich rozwinię się pełnoobjawowe ZZSK. Przy obserwacji 10-letniej wskaźnik ten wynosi już około 60%. Nie wiadomo, jak wygląda ten odsetek przy dłuższej obserwacji, ponieważ samo pojęcie nieradiograficznej SpA osiowej (związane z rozwojem diagnostyki rezonansem magnetycznym) jest nowe i obserwacje pacjentów na przestrzeni wielu lat są niedostępne. Najprawdopodobniej u części chorych, nawet po wielu latach, nie rozwinię się pełnoobjawowe ZZSK. Wydaje się więc, że traktowanie nieradiograficznej SpA osiowej jako wstępnej fazy choroby, która potem rozwija się w ZZSK, to pewne uproszczenie, które nie do końca jest zgodne z prawdą. Jednak oba te stany wymagają odpowiednio szybkiej diagnozy i leczenia [9, 10].

## STANDARDY LECZENIA NA ŚWIECIE

Aktualnie obowiązujące w Europie (a także Polsce) rekomendacje leczenia SpA osiowych zostały opublikowane wspólnie przez ASAS-EULAR (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis-The European Alliance of Associations for Rheumatology*) w 2016 roku [11] i stanowią aktualizację rekomendacji z 2010 roku, opartą na wynikach nowych badań klinicznych i opinii ekspertów. Zawierają one 13 wytycznych, zgodnie z którymi leczenie pacjentów z SpA powinno obejmować współpracę lekarzy różnych specjalności (z uwagi na zróżnicowa-



Rycina 1. Algorytm wyboru NLPZ w zależności od ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego (na podstawie [13])

nie kliniczne choroby), a cały proces terapii powinien być koordynowany przez reumatologa. Głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez kontrolę objawów klinicznych (takich jak przewlekły ból czy sztywność poranna), hamowanie stanu zapalnego, zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów, zachowanie/przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody nefarmakologiczne (edukacja chorych i rehabilitacja) oraz farmakologiczne. Zalecenia amerykańskie opublikowane w 2019 roku przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, *American College of Rheumatology*) [12] pozostają w zasadzie w zgodności z europejskimi. W niniejszym artykule skupiono się na leczeniu farmakologicznym według zaleceń ASAS-EULAR [11].

## LEKI TRADYCYJNE

Zarówno według wytycznych europejskich (ASAS-EULAR z 2016 r.) [11], jak i amerykańskich (ACR 2019 r.) [12], lekami pierwszego wyboru pozostają niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), choć nie ma pewności co do ich wpływu na hamowanie progresji zmian strukturalnych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne należy stosować w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce — oczywiście, jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Leczenie NLPZ powinno uwzględniać ocenę czynników ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i nerek. Działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe NLPZ związane jest z blokowaniem cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2). Mechanizm ten stanowi również podstawę występowania większości działań niepożądanych NLPZ. W za-

leżności od powinowactwa do poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy NLPZ różnią się między sobą, zwłaszcza pod względem rodzaju objawów niepożądanych. Poszczególne NLPZ cechują się więc bardziej nasilonymi działaniami niepożądanymi ze strony poszczególnych narządów. Zalecenia europejskie i amerykańskie nie preferują żadnego z NLPZ. Zarówno sam lek, jak i jego dawkę należy dostosować indywidualnie u każdego pacjenta, biorąc pod uwagę ryzyko gastroenterologiczne i sercowo-naczyniowe u konkretnego pacjenta (ryc. 1) [13].

Skuteczność syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (sLMPCh) w leczeniu SpA osiowych jest bardzo niewielka i praktycznie nie ma zaleceń do ich stosowania, z wyjątkiem chorych z ewentualnymi towarzyszącymi objawami obwodowymi lub innymi zmianami narządowymi. Podobne stanowisko dotyczy glikokortykosteroidów, które nie powinny być stosowane systemowo, a jedynie miejscowo w przypadku dominacji objawów obwodowych, takich jak entezopatie [11].

## LEKI BIOLOGICZNE

Niepowodzenie terapii NLPZ jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej 2 leków z tej grupy przez okres co najmniej 4 tygodni i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą, zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby: jak ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) równe co najmniej 2,1 lub BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) wynoszący co najmniej 4 [11].

Możliwość stosowania leków biologicznych w nieradiograficznej SpA osiowej stała się

istotnym przełomem w terapii tej grupy chorych. Eksperci, zarówno z ASAS-EULAR [11], jak i ACR [12], u dorosłych chorych z nieradiograficzną aktywną SpA osiową, pomimo leczenia NLPZ, preferują zastosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) względem zaniechania takiego leczenia (zalecenie warunkowe). To zalecenie oparto na danych umiarkowanej jakości, wskazujących, że leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$  w tej grupie chorych prawdopodobnie zmniejsza aktywność choroby, ból i sztywność oraz nieznacznie poprawia ogólny stan czynnościowy i umysłowy, a być może zmniejsza także powikłania pozastawowe (jak ryzyko sercowo-naczyniowe). Nowością w rekomendacjach jest zalecenie uwzględnienia podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy oraz aktywnych zmian zapalnych w badaniu MRI przed kwalifikacją do leczenia biologicznego, jako predyktorów dobrej odpowiedzi na terapię. Na razie trudno o ocenę długotrwałego efektu inhibitorów TNF- $\alpha$  na zmiany strukturalne, jednak pierwsze dane wydają się obiecujące. W nieradiograficznej postaci SpA osiowej mogą być stosowane cztery inhibitory TNF- $\alpha$ : adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab. Podobnie jak w przypadku NLPZ, zalecenia światowe nie wskazują na przewagę żadnego konkretnego leku oryginalnego czy biosymilarnego. Pozostaje więc to indywidualna decyzja, często w zależności od obecności innych zmian narządowych [11].

U pacjentów z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zmniejszyć jednorazową dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku [11].

W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF- $\alpha$  w pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie drugiego inhibitora TNF- $\alpha$  lub inhibitora IL-17 — sekukinumabu. Autorzy rekomendacji zwracają uwagę na brak dostępnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  po niepowodzeniu terapii sekukinumabem, ale uważają, że takie postępowanie może mieć uzasadnienie [11]. Prawdopodobnie w kolejnych aktualizacjach zaleceń ASAS-EULAR, sekukinumab zyska większą rolę w leczeniu nieradiograficznych postaci SpA, podobnie jak ma to miejsce w najnowszych wytycznych ACR z 2019 roku [12], w których do rozważenia w kolejnej linii

leczenia pozostają także inne leki biologiczne: iksekizumab lub tofacetynib, jednak siła dowodów na skuteczność tych leków na razie jest mniejsza, konieczne są dalsze badania.

## STANDARY LECZENIA W POLSCE

W Polsce, podobnie jak we wszystkich krajach Unii Europejskiej, obowiązują obecnie wytyczne opracowane przez ASAS-EULAR w 2016 roku. Leczenie powinno być więc prowadzone według wymienionych wyżej standardów europejskich. Jednak, z uwagi na warunki finansowania w ramach tak zwanych programów lekowych, dostęp do leczenia biologicznego w Polsce dla pacjentów z postacią nieradiograficzną SpA osiowej jest w praktyce ograniczony. Początkowo polscy pacjenci nie mogli liczyć na refundację żadnego z leków biologicznych. Od 1 stycznia 2017 roku wprowadzono program lekowy B.82 — dla „pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”. W obowiązujących wytycznych europejskich wachlarz terapeutyczny dla SpA (zarówno dla ZZSK, jak i postaci nieradiograficznej) składa się z kilku leków, a biorąc pod uwagę liczbę dostępnych preparatów dla poszczególnych substancji czynnych, lekarze mają do dyspozycji nawet kilkanaście preparatów. Tymczasem, w polskim programie lekowym leczenia SpA bez zmian radiograficznych dostępne są jedynie dwa leki i do tego oba o tym samym mechanizmie działania — z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ . Wydaje się, że w niedalekiej przyszłości konieczne będą zmiany w programie B.82 i wprowadzenie leków o innym mechanizmie działania, między innymi inhibitorów IL-17 [14].

## ZNACZENIE SEKUKINUMABU

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ $\kappa$  (wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego), które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną interleukinę 17A. Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym na synowocytach.

W SpA, IL-17A wytwarzana lokalnie przez synowocyty (fibroblastyczne [FLS] i makrofagalne [MfLS]), działa patogennie. Stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ), mediatorów zapa-

lenia (prostaglandyny E2-PGE2) i czynników angiogennych (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń [VEGF, *vascular endothelial growth factor*]), przez co nasila i podtrzymuje odpowiedź zapalną. Oprócz tego indukuje syntezę metaloproteinaz (MMPs) przez chondrocyty i zwiększa ekspresję ligandu aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$  B (RANKL, *receptor activator for nuclear factor  $\kappa$  B ligand*), przyczyniając się do destrukcji chrząstki stawowej i kości [15]. Z uwagi na powyżej opisany niekorzystny mechanizm działania IL-17A w chorobach reumatycznych, blokada IL-17A znalazła swoje zastosowanie w leczeniu SpA [16].

Sekukinumab został uwzględniony w terapii spondyloartropatii zapalnych zarówno w aktualnych wytycznych europejskich (ASAS-EULAR z 2016 r.) [11], jak i amerykańskich (ACR z 2019 r.) [12]. Znalazł także swoje miejsce w programach lekowych w Polsce, ale dotyczy ono niestety tylko ZZSK [14].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu w terapii ZZSK dobrze udokumentowano w piśmiennictwie [17–22]. W trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy, kontrolowanych placebo (MEASURE 1, MEASURE 2, MEASURE 3) [17–19] ocenie poddano łącznie 816 pacjentów z aktywną postacią ZZSK, u których wskaźnik aktywności ZZSK BASDAI wynosił  $\geq 4$ , pomimo leczenia NLPZ, glikokortykosteroidami lub sLMPCh. We wszystkich tych badaniach potwierdzono skuteczność sekukinumabu jako opcji terapeutycznej dla chorych na aktywne ZZSK [17–19]. W badaniu MEASURE 2 [18] początek działania sekukinumabu podawanego w dawce 150 mg występował już w pierwszym tygodniu w odniesieniu do ASAS 20 oraz w drugim tygodniu w odniesieniu do ASAS 40, co świadczy o bardzo szybkim działaniu leku. Sekukinumab okazał się skuteczny zarówno u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali leków biologicznych, jak i u chorych z wcześniejszą nietolerancją lub nieskutecznością inhibitorów TNF- $\alpha$  [17–19]. Co ważne, uzyskany efekt był długotrwały. W badaniach MEASURE 1 i 2 [17, 18] okres obserwacji wynosił aż 5 lat, potwierdzając utrzymywanie się efektu terapeutycznego sekukinumabu w długotrwałej terapii [17, 18]. Także w badaniu MEASURE 3 [19] przez 3 lata leczenia obydwoma dawkami sekukinumabu (150 mg i 300 mg) utrzymano trwałą poprawę w zakresie wszystkich parametrów oceny aktywności choroby, w tym także tych bardziej rygorystycznych, takich jak odpowiedź

ASAS 40, nieaktywna choroba według wskaźnika ASDAS oraz ASAS PR [19]. Co istotne, w trakcie długookresowego stosowania sekukinumabu (nawet w największej badanej doychczas dawce u pacjentów z ZZSK 300 mg) nie odnotowano nowych ani nieoczekiwanych działań niepożądanych [17–19]. Na uwagę zasługuje fakt, że w trakcie badania, nie stwierdzono przypadków aktywacji nieswoistych zapaleń jelit, czego najbardziej obawiano się w kontekście blokady IL-17A. Daje to możliwość bezpiecznej eskalacji dawki do 300 mg u pacjentów wymagających bardziej intensywnego leczenia, co jeszcze bardziej zwiększa skuteczność terapii sekukinumabem [19].

Skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu w terapii ZZSK wykazano także w różnych grupach etnicznych, co zostało potwierdzone w badaniu MEASURE 5 w populacji azjatyckiej [20].

Wydaje się, że równie obiecujące wyniki dotyczą stosowania sekukinumabu u chorych z nieradiograficzną postacią SpA osiowej. Opublikowane w tym roku wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, badania III fazy PREVENT [21], do którego włączono 555 pacjentów, udowadniają, że sekukinumab, już w dawce 150 mg, zapewnia znaczącą i trwałą poprawę w zakresie objawów nieradiograficznej SpA osiowej, pozwalając na istotną redukcję ASAS40. W badaniu tym nie obserwowano także żadnych nowych niepokojących działań niepożądanych, a profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniej publikowanymi danymi [21].

Dodatkowo sekukinumab wykazuje także skuteczność w osiowej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (badanie MAXIMISE), co zdaje się potwierdzać udział IL-17 we wszystkich SpA osiowych [22].

## PODSUMOWANIE

Spondyloartropatie osiowe, zarówno postać radiograficzna, jak i nieradiograficzna, wymagają skutecznej diagnostyki i leczenia, aby poprawić jakość życia pacjentów i zapobiegać ewentualnym powikłaniom w przyszłości. Lekami pierwszego wyboru pozostają NLPZ, jednak dopiero pojawienie się leków biologicznych było istotnym przełomem w terapii tej grupy chorych. Początkowo w leczeniu SpA osiowych dostępne były jedynie inhibitory TNF- $\alpha$ . Jednak kolejne lata badań i lepsze zrozumienie patogenezы choroby przyniosły dowody na istotne znaczenie odmiennych szla-

ków immunologicznych, między innymi roli IL-17. Sekukinumab, jako inhibitor IL-17, jest pierwszym zarejestrowanym lekiem biologicznym o innym mechanizmie działania niż blokada TNF- $\alpha$ , którego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu SpA osiowych potwierdzono

w badaniach klinicznych. Wprowadzenie leku o zupełnie odmiennym mechanizmie działania jest niewątpliwym postępowaniem w terapii tej grupy chorych. Dało to możliwość skutecznego leczenia pacjentów z nietolerancją lub niepowodzeniem po terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ .

## ABSTRACT

Axial spondyloarthropathies are chronic inflammatory diseases that mainly affect the spine and sacroiliac joints. It is unclear whether non-radiographic axial spondyloarthritis is an early stage of ankylosing spondylitis or whether it is a separate entity, but both require treatment. Failure of therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs is an indication for the use of biological drugs. The introduction of biological drugs has become an important breakthrough in the therapy of this group of patients. Initially, only TNF- $\alpha$  inhibitors were available for

treatment. However, subsequent years of research and a better understanding of the pathogenesis of the disease brought evidence of the importance of different immune pathways, including the role of IL-17. Secukinumab- as an IL-17-inhibitor is the first approved biological drug with a different mechanism of action than TNF- $\alpha$  blockade, the effectiveness and safety of which in the treatment of axial spondyloarthritis have been confirmed in clinical trials.

**Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 3: 131–137**

**Key words: ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; biological treatment; interleukin-17; secukinumab**

## Piśmiennictwo

1. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 2017; 390(10089): 73–84, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31591-4).
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6): 777–783, doi: [10.1136/ard.2009.108233](https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233), indexed in Pubmed: [19297344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297344/).
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(1): 25–31, doi: [10.1136/ard.2010.133645](https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645), indexed in Pubmed: [21109520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109520/).
4. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984; 27(4): 361–368, doi: [10.1002/art.1780270401](https://doi.org/10.1002/art.1780270401), indexed in Pubmed: [6231933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6231933/).
5. Deodhar A, Strand V, Kay J, et al. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(5): 791–794, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208852](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208852), indexed in Pubmed: [26768406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768406/).
6. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(11): 1958–1963, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208642](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208642), indexed in Pubmed: [26768408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768408/).
7. Zvolak R, Suszek D, Graca A, et al. Reasons for diagnostic delays of axial spondyloarthritis. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 72(9): 1607–1610, doi: [10.36740/wlek201909102](https://doi.org/10.36740/wlek201909102).
8. Danve A, Deodhar A, Fallahi S, et al. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(3): 625–634, doi: [10.1007/s10067-018-4397-3](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4397-3), indexed in Pubmed: [30588555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588555/).
9. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open*. 2015; 1(Suppl 1): e000053, doi: [10.1136/rmdopen-2015-000053](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000053), indexed in Pubmed: [26557375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26557375/).
10. Poddubny D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26(4): 377–383, doi: [10.1097/BOR.0000000000000071](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000071), indexed in Pubmed: [24807404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807404/).
11. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 978–991, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210770](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770), indexed in Pubmed: [28087505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087505/).
12. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(10): 1599–1613, doi: [10.1002/art.41042](https://doi.org/10.1002/art.41042), indexed in Pubmed: [31436036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436036/).
13. Samborski W, Sikorska D, Niklas A, et al. NLPZ a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne — algorytm wyboru. *Forum Reumatologiczne*. 2018; 4(3): 143–151, doi: [10.5603/fr.2018.0001](https://doi.org/10.5603/fr.2018.0001).

14. Stąjszczyk M, Batko B, Brzosko M, et al. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatologiczne*. 2021; 7(1): 1–12, doi: [10.5603/fr.2021.0001](https://doi.org/10.5603/fr.2021.0001).
15. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(9): 1167–1178, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215356](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215356), indexed in Pubmed: [31278139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278139/).
16. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(5): 282–295, doi: [10.1038/nrrheum.2016.42](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.42), indexed in Pubmed: [27052489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052489/).
17. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019; 5(2): e001005, doi: [10.1136/rmdopen-2019-001005](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001005), indexed in Pubmed: [31565244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565244/).
18. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open*. 2017; 3(2): e000592, doi: [10.1136/rmdopen-2017-000592](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000592), indexed in Pubmed: [29435364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435364/).
19. Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, et al. MEASURE 3 study group. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020; 2(2): 119–127, doi: [10.1002/acr2.11102](https://doi.org/10.1002/acr2.11102), indexed in Pubmed: [31957970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957970/).
20. Huang F, Sun F, Wan WG, et al. Secukinumab provided significant and sustained improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results from the 52-week, Phase III China-centric study, MEASURE 5. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(21): 2521–2531, doi: [10.1097/CM9.0000000000001099](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001099), indexed in Pubmed: [32925287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925287/).
21. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(1): 110–120, doi: [10.1002/art.41477](https://doi.org/10.1002/art.41477), indexed in Pubmed: [32770640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770640/).
22. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(5): 582–590, doi: [10.1136/annrheumdis-2020-218808](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218808), indexed in Pubmed: [33334727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334727/).