

Novinky v léčbě axiálních spondyloartritid

Martin Žurek, Pavel Horák

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc

Axiální spondyloartritidy jsou revmatická onemocnění charakterizovaná zánětem a kostní novotvorbou způsobující poruchu funkce páteře a postižených kloubů. Základní výzkum zdůraznil klíčovou roli dysregulace produkce cytokinů tumor nekrotizujícího faktoru α , interleukinu-23 a interleukinu-17 v etiologii axiální spondyloartritidy. Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α a interleukinu-17 mají prokázanou účinnost v klinických studiích a jsou v současnosti schválenými biologickými chorobu modifikujícími léky pro všechny podskupiny onemocnění. Předpokládaná účinnost blokády IL-23 nebyla ve dvou klinických studiích s monoklonálními protilátkami anti IL-23 potvrzena. Novou léčebnou možností se jeví inhibitory Janusových kináz.

Klíčová slova: axiální spondyloartritida, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α , inhibitory interleukinu-17, inhibitory interleukinu-23, inhibitory Janusových kináz.

News in the treatment of axial spondyloarthritis

Axial spondyloarthritis is a rheumatic disease characterized by inflammation and bone formation causing impaired function of the spine and affected joints. Basic research has highlighted the key role of dysregulation of tumor necrosis factor α , interleukin-23 and interleukin-17 cytokine production in the etiology of axial spondyloarthritis. Tumor necrosis factor α and interleukin-17 inhibitors have been shown to be effective in clinical trials and are currently approved biological disease-modifying drugs for all disease subgroups. The presumed efficacy of IL-23 blockade has not been confirmed in two clinical trials with anti-IL-23 monoclonal antibodies. Janus kinase inhibitors appear to be a new treatment option

Key words: axial spondyloarthritis, tumor necrosis factor α inhibitors, interleukin-17 inhibitors, interleukin-23 inhibitors, Janus kinase inhibitors.

Úvod

Axiální spondyloartritidy (axSpA) představují skupinu stavů charakterizovaných zánětem a novotvorbou kosti v oblasti páteře a variabilní přítomností periferního kloubního postižení. Podle klasifikačních kritérií pro diagnózu seronegativních spondyloartritid (SpA) dle ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) onemocnění zahrnuje dva typy: radiografickou axiální SpA (r-axSpA), nazývanou také ankylozující spondylitida (AS), a neradiografickou formu axSpA (nr-axSpA) (1). AxSpA je poměrně častým onemocněním. Typickým počátečním projevem axSpA je zánětlivé postižení sakroiliakálního skloubení prokazatelné zobrazovacími metodami viz obrázky 1 a 2. Onemocnění se však může manifestovat v jakékoliv části páteře, stejně jako na periferních kloubech a entezích. Entezitida je charakteristickým rysem axSpA a jde o hlavní lokalizaci zánětlivých změn

u spondyloartritid. Mechanická zátěž hraje významnou roli v iniciaci a dalším udržení zánětu, což do jisté míry vysvětluje distribuci postižení v oblastech nosných kloubů. V rámci axSpA se vyskytují časté mimokloubní projevy, jako je uveitida, psoriáza či idiopatické střevní záněty, a trpí jimi asi polovina nemocných. Novotvorba kosti a strukturální poškození sakroiliakálních kloubů a páteře jako následek zánětu jsou dobře popsány u axSpA. Zánětlivé léze axiálního skeletu lze dobře zobrazit při vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Subchondrální kostní dřeň je nahrazena granulační tkání s osteoblasty, které podporují novotvorbu kosti vedoucí k intraartikulární ankylóze fasetových kloubů. Vznik syndesmotů a nakonec ankylóza v páteři jako následek zánětu může vést k omezení pohyblivosti a dysfunkci páteře. Vztah mezi zánětem a novotvorbou kosti nebyl zcela objasněn. Pochopení této interakce je důležité pro prevenci dlouho-

Obr. 1. Radiogram SI skloubení s nálezem sakroilitidy pestrého obrazu s kombinací erozivních a osteoporuktivních změn

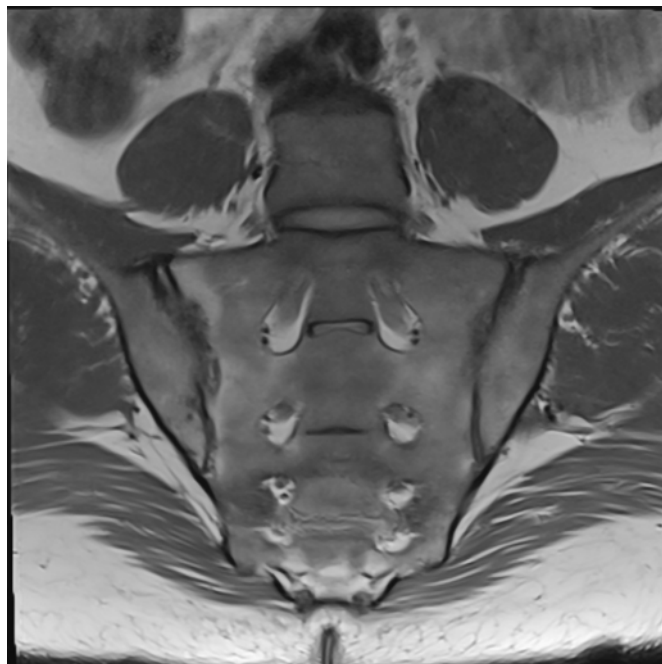


dobého strukturálního poškození. Základní výzkum zdůraznil klíčovou roli dysregulace produkce cytokinů tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α), interleukinu – 23 (IL-23) a interleukinu-17 (IL-17) v etiologii AS. IL-23 stimuluje Th17 lymfocyty produkující IL-17. Získání tkáně ze zánětem postižených míst je u člověka obtížné, hlavní důkaz toho, že osa IL-23–IL-17 hraje zásadní roli v patogenezi SpA, je odvozená z klinických studií s inhibitory IL-17 (2).

Léčba axiálních spondyloartritid

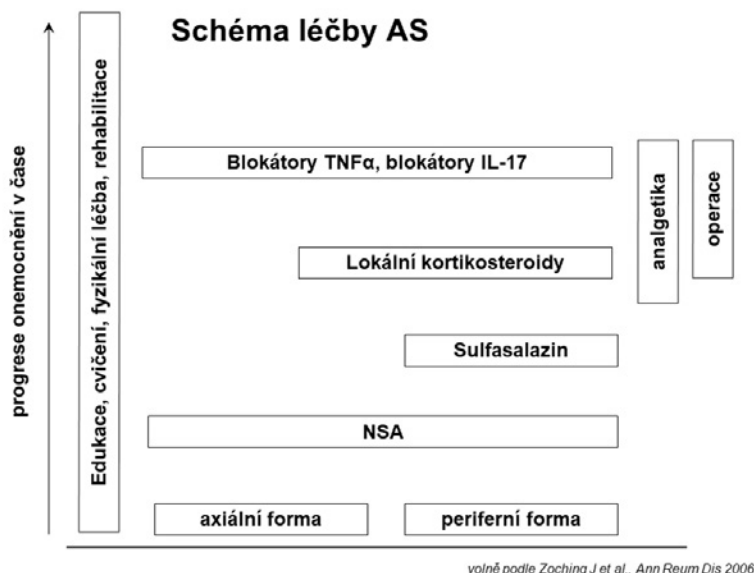
Základním léčebným postupem léčby axSpA stále zůstává fyzioterapie a časné použití nesteroidních antiflogistik (NSA). Důkazy podporující účinnost metod rehabilitace dle systematických přehledových prací jsou dle přísných kritérií Evidence Based Medicine (EBV) sice slabší, nicméně všichni chápeme, že v případě pravidelného cvičení či lázeňské terapie je uskutečnění placebem kontrolované, randomizované a zaslepené studie velmi obtížné. Dlouholetá zkušenost ukazuje, že pravidelné cvičení vede ke snížení aktivity onemocnění, zmírnění bolesti, ke zlepšení funkce a pohyblivosti páteře a snížení

Obr. 2. MR vyšetření s nálezem aktivní sakroilitidy, edematózní prosáknutí struktury sakra i přilehlých pánevních kostí vlevo



globálního hodnocení aktivity onemocnění pacientem (3). Nesteroidní antiflogistika (NSA) mají prokázaný efekt v časně léčbě projevů axSpA, efekt kontinuálního užívání na radiografickou progresi nebyl jednoznačně prokázán, stejně jako nebyl prokázán rozdíl v účinnosti mezi jednotlivými látkami ve skupině NSA. Při podávání NSA je potřeba zohlednit kardiální, gastrointestinální a renální rizika této léčby (4). V případě selhání konvenční terapie podávané, maximální doporučené a tolerované dávce je možné u pacientů s přetrvávající klinickou aktivitou zvolit jako léčbu 2. linie buď inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α) nebo inhibitory IL-17, event. inhibitory Janusových kináz (JAK) (5). Přehled léčby ankylozující spondylitidy viz obrázek 3. Současná úhradová kritéria Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) jsou uvedena v tabulce 1.

Obr. 3. Schéma léčby ankylozující spondylitidy



Tab. 1. Současná úhradová kritéria Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)

Léčba dospělých se závažnou aktivní ankylozující spondylitidou se závažnými axiálními symptomy, zvýšenými serologickými markery zánětlivé aktivity, jestliže nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi konvenční léčbou.

Léčba pacientů s diagnózou axiální spondylartritis bez rentgenového průkazu ankylozující spondylitidy, s vysokou aktivitou choroby (definovanou jako BASDAI více nebo rovno 4 při dvou po sobě následujících vyšetřeních), kteří splňují následující kritéria: nález aktivní sakroiliitidy na MRI a zvýšené CRP nad dvojnásobek horní referenční meze testu dané laboratoře, u kterých selhala dosavadní léčba.

Zdroj: www.sukl.cz

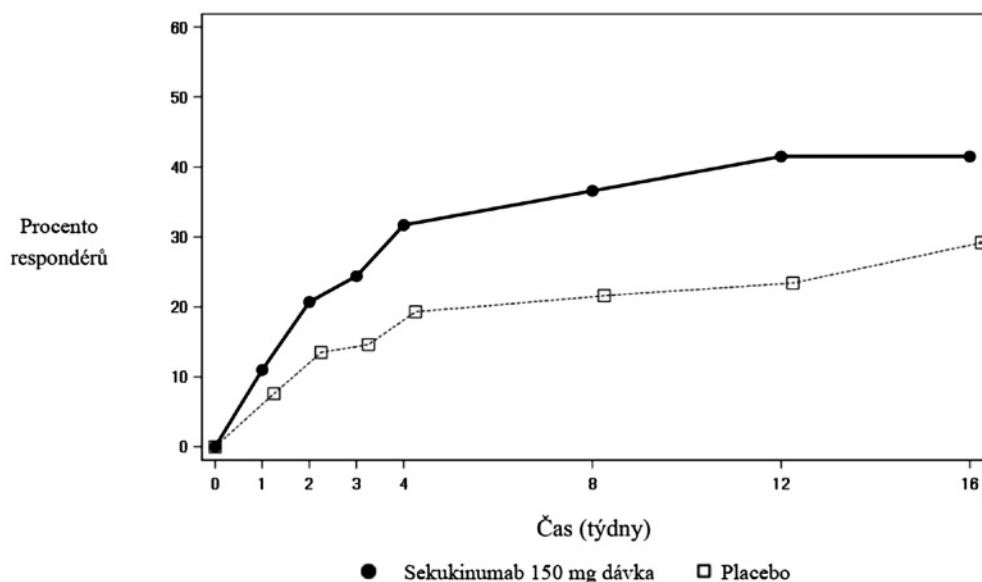
Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa

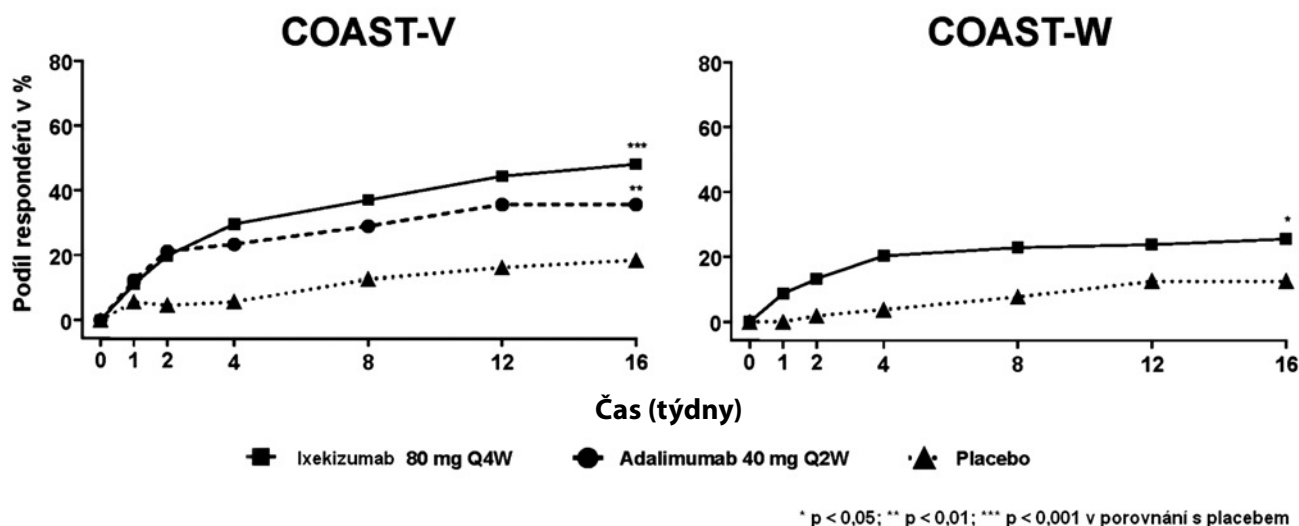
Průkaz nadměrné exprese TNF α v sakroiliakálním skloubení u pacientů s SpA vedl ke konceptu jejich potenciální účinnosti u SpA. Následný průkaz dobrého klinického efektu inhibitorů TNF α a jejich široké použití znamenalo velký posun v možnostech farmakoterapie SpA. V klinických studiích u pacientů s axSpA byla prokázána inhibitorů TNF α , a to jak u radiografických, tak i non-radiografických forem (5). Mnoho studií ukazuje, že lépe reagují na léčbu pacienti se zvýšenou výchozí hladinou CRP (6). Klinická hodnocení zpočátku neprokázala, že inhibitory TNF α jsou-li podávány po dobu kratší než 2 roky, zpomalují radiografickou progresi choroby. Novější údaje však ukazují, že dlouhodobá (≥ 4 roky) léčba inhibitory TNF α vede velmi rychle k redukci zánětlivých změn patrných při MR a má rovněž příznivé účinky na radiografickou progresi u páteře u axSpA (7). Studie zabývající se dlouhodobým efektem podávání inhibitorů TNF α zjistily, že i při dosažení dlouhodobé remise onemocnění dochází po vysazení léčby téměř u všech pacientů s r-axSpA a u poloviny pacientů s nr-axSpA během několika týdnů ke klinickému relapsu onemocnění. Účinnost po opětovném zahájení léčby se sice může obnovit, ale zejména u nemocných s nr-axSpA nedosahuje klinický efekt po 3 měsících až ve 40 % úrovně efektu před přerušením léčby. Obecně se proto ukončení podávání inhibitorů TNF α u pacientů v remisi onemocnění nedoporučuje, jako vhodnější se jeví spíše snižování dávek či prodlužování intervalu jejich aplikace. Snižování dávky inhibitorů TNF α až o 50 % u pacientů s časnou

axSpA v setrvalé remisi je možností, jak se vyhnout vzplanutí choroby a současně snížit náklady léčby (8). Metaanalýzy bezpečnosti podávání inhibice TNF α u AS identifikovaly vyšší výskyt nežádoucích účinků při srovnání s placebem, ale tyto byly podobné těm, které byly hlášeny u jiných zánětlivých stavů, při kterých jsou inhibitory TNF α indikovány. Ve výskytu závažných nežádoucích účinků nebyl zjištěn významný rozdíl oproti placebu (9). I tak však stále platí obezřetnost zejména z pohledu výskytu oportunních infekcí včetně TBC s nutností vyloučení jejich latentních forem před zahájením terapie. Z pohledu demyelinizačních chorob a těžších forem kardiálního selhávání je třeba respektovat veškerá bezpečnostní upozornění dle souhrnu údajů o léčivém přípravku.

Inhibitory interleukinu-17

Interleukin-17 A je klíčovým mediátorem zánětu u axSpA, psoriázy a psoriatické artritidy, od čehož se odvíjel koncept biologických léků inhibujících IL-17 A signální dráhu u těchto onemocnění. Sekukinumab je plně humánní monoklonální protilátka (mAb), která se selektivně váže na IL-17 A, což vede k inhibici jeho interakce s receptorem pro IL-17. Jeho použití je schváleno pro celé spektrum axSpA, vychází z výsledků klinických studií MEASURE a PREVENT. V klinických studiích MEASURE 1, 2, 3 pacienti s r-axSpA, kteří byli léčeni sekukinumabem v dávce 150 mg, dosáhli primárního cíle 20% zlepšení podle Assessment of SpondyloArthritis International Society kritérií (ASAS 20) v týdnu 16 při srovnání s placebem signifikantně častěji, stejně jako zlepšení pomocí dalších sekundárních ukazatelů aktivity onemocnění. V klinické studii PREVENT pacienti s a nr-axSpA, kteří byli léčeni sekukinumabem 150 mg, dosáhli primárního cílového parametrem 40% zlepšení kritéria Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS 40) při srovnání s placebem signifikantně častěji (Obr. 4), stejně jako zlepšení pomocí dalších sekundárních ukazatelů aktivity onemocnění, popsáno bylo také zlepšení mobility páteře a byla pozorována inhibice MR hodnocených zánětlivých příznaků jak v oblasti sakroiliakálních kloubů tak i v oblasti páteře. Dlouhodobá účinnost a bezpečnost byla potvrzena jak u TNF naivních, tak u pacientů, kteří užívali TNFi v minulosti. Léčba sekukinumabem vede ke zmírnění symptomů a poklesu aktivity

Obr. 4. Odpověď ASAS40 při podání sekukinumabu či placeba u anti-TNF α naivních pacientů ve studii PREVENT v průběhu času do 16. týdne

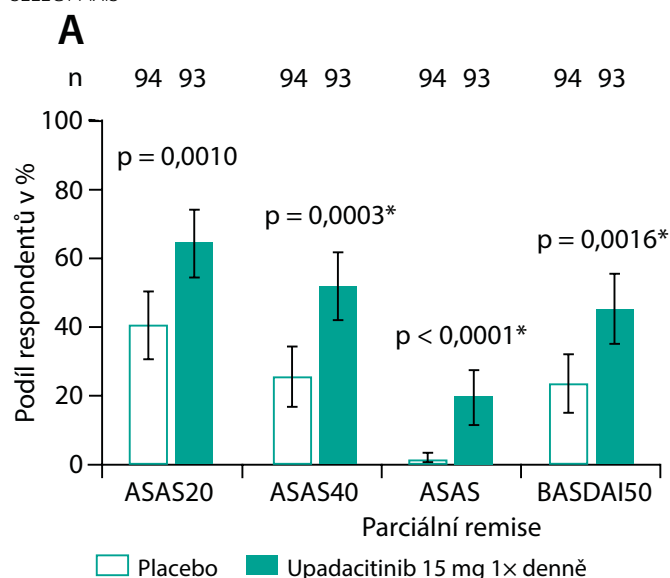
Obr. 5. Procentuální podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi dle ASAS40 ve studiích COAST-V a COAST-W do týdne 16

onemocnění axSpA a podle pokračující randomizované kontrolované studie (RCT) je střednědobá léčba sekukinumabem spojena s nízkým rizikem radiografické progresy (10).

Účinnost inhibice IL-17 A u axSpA byla také potvrzena ve studii s ixekizumabem, rekombinantní humanizovanou IgG4 mAb, která selektivně váže a neutralizuje IL-17 A. Studie COAST-V hodnotila efekt ixekizumabu u 341 biologicky naivních pacientů s diagnózou r-axSpA, zatímco studie COAST-W hodnotila efekt ixekizumabu u 316 pacientů s diagnózou r-axSpA, kteří měli předchozí zkušenosti s jedním nebo dvěma inhibitory TNFα (Obr. 5). Studie COAST-X sledovala efekt ixekizumabu u 303 pacientů s diagnózou nr-axSpA. Pacienti byli léčeni ixekizumabem 80 mg nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg každé 2 týdny nebo každé 4 týdny, nebo placebem. Ve všech třech studiích v týdnu 16 u pacientů léčených ixekizumabem byla pozorována zlepšení v hlavních komponentách kritérií odpovědi dle ASAS40 (spinální bolest, BASFI, celkové hodnocení pacientem, ztuhlost) i v dalších hodnoceních aktivity onemocnění včetně hladiny CRP. Bylo dosaženo primárního cíle, tzn. že byl zjištěn statisticky významně vyšší podíl pacientů s léčebnou odpovědí hodnocení odpovědi dle kritérií ASAS40 u skupiny léčených ixekizumabem v porovnání s placebem. Odpovědi byly podobné u pacientů nezávisle na souběžných léčbách. Ve studii COAST-W byly odpovědi na léčbu ixekizumabem pozorovány nezávisle na počtu dříve podávaných inhibitorů TNF (11). Pacientům, kteří dokončili jednu ze tří pivotních studií COAST – V/W/X (52 týdnů), byla nabídnuta účast v dlouhodobé navazující randomizované studii vysazení COAST – Y (350 a 423 pacientů léčených ixekizumabem 1x za 2 a 1x za 4 týdny), jejímž primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v randomizované populaci s vysazením, u kterých nedošlo ke vzplanutí během týdnů 24–64. Významně větší podíl pacientů léčených ixekizumabem neměl vzplanutí v průběhu týdnů 24–64 ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. U pacientů, kteří dostávali ixekizumab nepřetržitě, byly odpovědi ASAS40, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) < 2,1 a BASDAI 50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) zachovány až do týdne 116.

Další inhibitor IL-17, netakimab, humanizovaná IgG1 mAb zacílená na IL-17 A, byl lepší než placebo u TNFi-naivních axSpA pacientů. Brodalumab, monoklonální protilátka inhibující IL-17 receptor A, potvrdil svou účinnost ve studii III. fáze. Bimekizumab je monoklonální protilátka IgG1 vážící epitop exprimovaný na IL-17 A i IL-17 F a selektivně neutralizující oba tyto cytokiny. Dvojí inhibice IL-17 A a IL-17 F u pacientů s axSpA vedla k poklesu aktivity onemocnění, zlepšení kvality života a funkce ve studii fáze IIb. V současné době probíhají dvě studie fáze III (12). Léčba inhibitory IL-17 má velmi dobrý bezpečnostní profil, z nežádoucích účinků byl v rámci RCT popsán vyšší výskyt nazofaryngitidy a orální kandidózy. Ve srovnání s placebem nebyl v těchto studiích identifikován vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků (SAE), které by vedly k přerušení léčby (12).

Na základě dat z klinických studií jsou komerčně dostupné inhibitory TNFα (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol) a inhibitory IL-17 (sekukinumab, ixekizumab) podle doporučení odborných společností ASAS a EULAR indikovány jako léčba 2. linie u axSpA.

Obr. 6. Procentuální podíl odpovědi ASAS20, ASAS40 ve 14. týdnu studie SELECT AXIS

Inhibice interleukinu-23

Produkce IL-17 je do jisté míry závislá na IL-23 a vzhledem k dobré odpovědi pacientů na IL-17 inhibici se předpokládalo, že blokáda IL-23 by mohla představovat další slibnou terapeutickou modalitou v léčbě axSpA. Ve studiích s ustekinumabem (inhibitor IL-12/23) a risankizumabem (selektivní inhibitor podjednotky p19 IL-23) však nebylo dosaženo primárních cílů (13, 14). Otázkou zůstává, proč inhibice IL-23 u axSpA selhává. Rozdíl v účinnosti inhibice IL-17 a IL-23 by mohl být způsoben tím, že část produkce IL-17 nezávisí na IL-23. Údaje ze zvířecích modelů SpA ukazují, že inhibice IL-23 ovlivní produkci IL-17 pouze v začátku onemocnění, což naznačuje, že IL-23 se podílí na iniciaci zánětu u axSpA, ne však tolik na jeho udržení (15). IL-17 není produkován pouze buňkami Th17, ale také přirozenými slizničně asociovanými invariantními T buňkami, vrozenými lymfoidními buňkami 3 (16). V rámci spektra SpA mají cytokiny zřejmě odlišné patogenetické účinky v závislosti na tkáni, ve které působí. Produkce IL-17 je více závislá na IL-23 v kůži než v synoviální membráně či kostní dřeni (17). Tento poznatek by mohl částečně vysvětlit nesrovnalosti účinků léčby napříč spektrem SpA: účinnost inhibice IL-23 u psoriázy, ale ne u axSpA, účinnost IL-12/23 inhibice u ulcerózní kolitidy a selhání IL-17 inhibice u Crohnovy choroby (17).

Inhibitory Janus kináz (JAKs)

Inhibice intracelulárních signalizačních drah Janus kináz (JAKs) cílenými syntetickými DMARD (tsDMARD) se ukazuje jako nová účinná strategie v efektivní léčbě axSpA. JAKs jsou spojeny s receptory mnoha cytokinů, mezi které patří i interleukiny osy IL-12–IL-23. Ve studii fáze 3 s inhibitorem JAK1/3 tofacitinibem u pacientů s axSpA bylo dosaženo primárního end-pointu, ve 12. týdnu léčby bylo dosaženo skóre ASAS 20 ve skupině léčené tofacitinibem (5 mg 2x denně) signifikantně častěji než ve skupině placebo (80,8 % vs., 41,2 %, $p < 0,001$). To stejné platilo pro ostatní sekundární cíle. MR SI kloubů prokázala signifikantně vyšší redukci známek zánětu než při placebo (18–20).

LITERATURA

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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.
2. Lories RJ, Haroon N. Evolving concepts of new bone formation in axial spondyloarthritis: insights from animal models and human studies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):877-886.
3. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD011321.
4. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010952.
5. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASASEULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):78-91.
6. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD005468.
7. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M et al. Effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(5):733-749.
8. Lian F, Zhou J, Wang Y et al. Efficiency of dose reduction strategy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(5):884-890.
9. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD005468.
10. 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.

Ve studii SELECT-AXIS se selektivním inhibitorem JAK1 upadacitinibem byl prokázán efekt v širokém spektru sledovaných parametrů aktivity. Primárním cílem byl dosažení odpovědi ASAS 40 ve 14. týdnu, což splnilo 52 % pacientů na upadacitinibu oproti 26 % pacientů na placebo ($p < 0,0003$) (21) (Obr. 6).

Filgotinib, novější silně selektivní JAK1 inhibitor, byl zkoušen v indikaci aktivní r-axSpA oproti placebo ve studii fáze 2 (TORTUGA) (22). Do studie bylo zařazeno celkem 116 pacientů. Průměrná změna ASDAS v týdnu 12 byla ve skupině na filgotinibu -1,47 (SD 1,04), ve skupině na placebo pak -0,57 (SD 0,82). Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní 0,85 (95% CI -1,17 do -0,53, $p < 0,0001$) stejně jako rozdíly u všech sekundárních cílů onemocnění (22). Výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a přerušení terapie z důvodu nežádoucích účinků se nelišily v RCT při srovnání inhibitory JAK a placebo. Nebyly detekovány žádné nové bezpečnostní signály ve studiích (23). V současné době je upadacitinib jako jediný inhibitor JAK schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu r-axSpA. Efekt inhibitorů JAKs čeká na vyhodnocení také v léčbě nr-axSpA.

Závěr

Přes nepochybný pokrok ve vývoji léků používaných v léčbě axiálních spondyloartritid zůstává nezodpovězena celá řada otázek. Jsou patogenetické cesty zprostředkované TNF α a IL-17 stejně důležité u všech pacientů? Byla by užitečná a bezpečná současná blokáda obou cytokinů? Inhibice které složky IL-17 je neúčinnější a do jaké míry je produkce IL-17 závislá na IL-23? Dlouhodobá data RCT sledující vliv současných léčebných možností na radiografickou progresi onemocnění zatím nejsou k dispozici. Budoucí výzkum by nám mohl pomoci optimalizovat strategii léčby a také zlepšit naše chápání mechanismů spojujících zánět a novotvorbou kosti, abychom mohli vyvinout nové léčebné modality.

Podpořeno grantem IGA_LF_2022-03 a MZ ČR RVO FNOL-009889.

11. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10217):53-64.
12. Wang P, Zhang S, Hu B et al. Efficacy and safety of interleukin-17 A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3053-3065.
13. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):258-270.
14. Baeten D, Østergaard M, Wei JC-C et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1295-302.
15. van Tok MN, Na S, Lao CR et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling. *Front Immunol.* 2018;9:1550.
16. Gracey E, Qiayum Z, Almaghouth I et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2124-32.
17. Noack M, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Interaction among activated lymphocytes and mesenchymal cells through podoplanin is critical for a high IL-17 secretion. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:14.
18. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis a phase II, 16 week randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1340-1347.
19. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology.* 2018;57:1390-1399.

20. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H et al. Tofacitinib for the Treatment of Adult Patients with Ankylosing Spondylitis: Primary Analysis of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Abstract. ACR 2020.
21. van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-2117.

22. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2378-2387.
23. Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2022;81(1):71-76.