

Standpunt Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) voor secukinumab

Indicatie en behandeling van radiografische Axiale Spondyloartritis met secukinumab

25 oktober 2017

Inleiding

Axiale spondyloarthritis (axSpA) is een reumatische ziekte gekenmerkt door ontsteking en botvorming van het axiale skelet, met functionele beperking en afname van levenskwaliteit tot gevolg. AxSpA wordt onderscheiden in een niet-radiografische vorm (nr-axSpA) en een radiografische axSpA (ankyloserende spondylitis (AS)).[1] Niet-radiografische axSpA wordt gekenmerkt door ontsteking van de wervelkolom en het bekken zonder zichtbare afwijkingen op de röntgenfoto, die bij radiografische axSpA (ziekte van Bechterew, AS) wel te zien zijn (met name de sacroiliitis).

Secukinumab is een recombinant, volledig humaan, IgG1/ κ -monoklonaal antilichaam, dat bindt aan het pro-inflammatoire cytokine interleukine-17A (IL-17A) en hiermee de binding van IL-17A aan diens receptor voorkomt.

IL-17A vaak kortweg IL-17 genoemd behoort tot de familie van de IL-17 cytokines (IL-17A tot en met IL-17F) en wordt voornamelijk door een bepaald type T-cel gemaakt, de Th17 T cel. Andere immuun cellen zoals NK-cellen en neutrofielen kunnen dit cytokine ook maken.

Th17 cellen komen veel voor in mucosa, bijvoorbeeld in de darm, waar ze een belangrijke functie hebben bij bescherming tegen bacteriële infecties en schimmelinfecties. Naast een rol bij immuniteit tegen infecties, lijkt IL-17 een rol te spelen bij een aantal reumatische ziekten, zoals artritis psoriatica en axSpA. IL-17A is in verhoogde concentraties aanwezig in synoviaal vocht van ontstoken gewrichten en IL-17 en de IL-17 receptoren zijn aanwezig in ontstoken synoviaal weefsel.

Dit standpunt van de NVR is bedoeld als een praktisch hulpmiddel voor reumatologen bij de behandeling van patiënten met radiografische axSpA (AS) die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met secukinumab.

De gepubliceerde literatuur in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften aangevuld met gegevens uit het secukinumab assessment report van Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de European Medicines Agency (EMA) hebben bijgedragen aan de onderbouwing van dit standpunt.[2]

Dit standpunt is gebaseerd op de expert opinion van de werkgroepleden, gebruik makend van de op eind 2016 beschikbare gegevens en kan in de loop van de tijd aangepast worden aan de voortschrijdende en mogelijk veranderende inzichten op dit zich snel ontwikkelende gebied. Het standpunt is goedgekeurd tijdens de algemene ledenvergadering van de NVR op 28 september 2017.

Aan het opstellen van de tekst hebben meegewerkt dr S. Ramiro, dr F. A. van Gaalen, prof dr M.T. Nurmohamed en dr. I.E van der Horst-Bruinsma (coördinator), allen leden van de Werkgroep Spondyloarthritis van de NVR.

Effectiviteit

De behandeling met secukinumab is onderzocht in patiënten met AS maar (nog) niet in nr-axSpA. De effectiviteit van de behandeling met secukinumab is onderzocht in het MEASURE programma, bestaande uit 2 trials, MEASURE 1 en MEASURE 2.[3-5] Bij beide trials werden patiënten geïncludeerd die 18 jaar of ouder waren en voldeden aan de modified New York criteria voor AS. Bij screening moesten de patiënten een BASDAI van minstens 4, een score voor rugpijn van minstens 4 (schaal tot 10) en een onvoldoende respons op conventionele behandeling, i.e. non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAIDs) hebben. Chronisch gebruik van corticosteroiden (maximale dosering 10 mg/dag), sulfasalazine (max 3 gram/dag) en methotrexaat (max 25 mg/week) was toegestaan en patiënten die eerder behandeld waren met TNF-blokkers (één of meer) konden ook geïncludeerd worden. Randomisatie van beide studies werd gestratificeerd voor eerdere behandeling met TNF-blokkers (de TNF-falers) en TNF naïeve patiënten zodat de effectiviteit van secukinumab in de beide subgroepen van patiënten onderzocht kon worden.

In de MEASURE-1 studie werden 371 patiënten gerandomiseerd (1:1:1) voor 150mg secukinumab, 75mg secukinumab of placebo. Patiënten in de secukinumabgroepen kregen een intraveneuze oplaaddosering van 10mg/kg op baseline en op weken 2 en 4 waarna ze een subcutane injectie elke 4 weken kregen. Het is een 2-jaar durende studie met 3-jaar extensie. Patiënten die na 16 weken geen ASAS20 respons hadden bereikt werden opnieuw gerandomiseerd voor de twee secukinumab doseringen (*early escape*). Vanaf week 24 kregen alle patiënten secukinumab.

In de MEASURE-2 studie werden 219 patiënten gerandomiseerd (1:1:1) voor 150mg secukinumab, 75 secukinumab of placebo (dus zonder intraveneuze oplaaddosering). Patiënten kregen subcutane injecties op baseline, weken 1, 2, 3 en 4 en daarna elke 4 weken. Het is een 5-jaar durende studie. Na 16 weken werden alle met placebo behandelde patiënten omgezet naar secukinumab (75mg of 150mg).

In totaal waren respectievelijk 26% en 39% van de geïncludeerde patiënten in MEASURE-1 en MEASURE-2 TNF-falers.

Ziekteactiviteit: De primaire uitkomst maat (ASAS20 response op 16 weken) werd bereikt in beide secukinumab groepen in MEASURE 1 en in de secukinumab 150mg groep in MEASURE 2.

Tabel 1: Overzicht klinische data secukinumab bij AS.

	Measure 1 150mg dosis	Measure 2 150 mg dosis	Measure 1 75 mg dosis	Measure 2 75 mg dosis	Placebo (M1, M2)
ASAS 20 na 16 weken	61%	61%	60%	41%	29%, 28%
ASAS 40 Na 16 weken	42%	36%	33%	26%	13%, 11%
ASAS 20 na 52 weken	77% (*)	74% (**)	71% (*)	64% (**)	
ASAS 20 na 104 weken	73% (***)		68% (****)		

Aantallen patiënten nog in de studie (completer analysis): na 1 jaar *86%, ** 83% na 2 jaar nog ***78%, **** 74%

In MEASURE 1 was het percentage van patiënten dat de ASAS20 respons bereikte met beide doses secukinumab significant hoger dan bij de placebogroep ($P < 0.001$ voor beide vergelijkingen met placebo). In MEASURE 2 was de ASAS20 respons voor de secukinumab 150mg hoger dan bij de secukinumab 75mg groep ($P < 0.001$ en $P = 0.10$ voor vergelijkingen van de hogere en lagere dosering, respectievelijk, met placebo).

De ASAS40 respons was in MEASURE 1 eveneens voor beide doseringen secukinumab significant beter dan placebo ($P < 0.001$ voor beide vergelijkingen met placebo) maar bij de MEASURE 2 was het verschil alleen significant voor de 150 mg dosis ($P < 0.001$ voor hogere dosis vs placebo en $P = 0.10$ voor lagere dosis vs placebo).

ASAS 5/6 respons en ASAS partiele remissie werden vaker bereikt met secukinumab dan met placebo, maar in MEASURE 2 was er geen significant verschil tussen secukinumab 75mg en placebo. Voor de ASAS partiele remissie was er ook geen significant verschil tussen secukinumab 150mg en placebo.

Na 52 weken was een persisterende respons te vinden voor beide doseringen. In MEASURE 1 waren er na 52 weken 86% van de gerandomiseerde patiënten in de trial en 83% in MEASURE 2. Na 104 weken was dit percentage patiënten teruggebracht tot respectievelijk 78 en 74% maar voldeed de meerderheid van de patiënten aan de ASAS20 respons (vlg de completer analysis).

Fysiek functioneren: Na 16 weken was de gemiddelde verbetering in fysiek functioneren (volgens de SF 36) hoger in de met secukinumab behandelde patiënten: MEASURE 1, 5.57 ± 0.59 , 5.64 ± 0.60 en 0.96 ± 0.61 voor respectievelijk secukinumab 150mg, secukinumab

75mg en placebo; MEASURE 2, 6.06 ± 0.78 , 4.77 ± 0.80 en 1.92 ± 0.79 voor respectievelijk secukinumab 150mg, secukinumab 75mg en placebo (in deze trial is er geen significant verschil tussen secukinumab 75mg en placebo).

In MEASURE 1 was de gemiddelde verbetering in BASFI na 16 weken hoger in de met secukinumab behandelde patiënten: -1.8 ± 0.2 , -1.7 ± 0.2 , -0.4 ± 0.2 voor respectievelijk secukinumab 150mg, secukinumab 75mg en placebo. Van MEASURE 2 zijn er geen BASFI gegevens gepubliceerd.

Levenskwaliteit: Na 16 weken was de gemiddelde verbetering van levenskwaliteit, gemeten met de ASQoL, hoger in de met secukinumab behandelde patiënten: MEASURE 1, -3.58 ± 0.42 , -3.61 ± 0.42 en -1.04 ± 0.44 voor respectievelijk secukinumab 150mg, secukinumab 75mg en placebo; MEASURE 2, -4.00 ± 0.53 , -3.33 ± 0.54 en -1.37 ± 0.53 voor respectievelijk secukinumab 150mg, secukinumab 75mg en placebo (in deze trial geen significant verschil tussen secukinumab 75mg en placebo).

De mentale component van de SF-36 toonde in MEASURE 1 ook een verbetering na 16 weken: 3.4 ± 0.8 , 3.3 ± 0.8 en 0.6 ± 0.9 voor respectievelijk secukinumab 150mg, secukinumab 75mg en placebo. Van MEASURE 2 zijn er geen gegevens gepubliceerd.

Radiologie: De radiologische progressie (mSASSS score) na 2 jaar van de 168 patiënten uit de MEASURE 1 studie die van het begin af aan met secukinumab werden behandeld toonde een gemiddelde verandering van de mSASSS score $0,30$ ($SD \pm 2.53$) ten opzichte van de baseline. Eerdere studies met TNF blokkers laten een gemiddelde 2- jaars progressie zien van $0,8-0,9/2$ jaar terwijl het TNF naïeve OASIS cohort een progressie van $0,9-1,3$ beschrijft. Helaas zijn al deze patiëntenpopulaties niet goed vergelijkbaar qua ernst van de ziekte, wat van grote invloed is op de kans op radiologische progressie (bv, de aanwezigheid van syndesmofyten en een verhoogd CRP (12)). Gezien het beperkte aantal gegevens en het gebrek aan een controlegroep kan op basis van deze gegevens niet geconcludeerd kan worden dat secukinumab de radiologische progressie significant remt.

Respons in TNF-falers (vs TNF-blokker naïeve patiënten): In MEASURE 2 werd de effectiviteit van secukinumab in TNF-falers en TNF-blokker-naïeve patiënten apart gepresenteerd. Zoals te verwachten is het effect meer uitgesproken in TNF-blokker-naïeve patiënten, maar ook aanwezig en significant in de TNF-falers. De ASAS20 respons werd behaald na 16 weken in TNF-blokker naïeve groep bij 68.2%, 51.1% en 31.1% respectievelijk voor secukinumab 150mg, secukinumab 75mg en placebo. Bij de TNF-falers was de ASAS20 repons na 16 weken 50%, 25% en 24.1% % respectievelijk voor secukinumab 150mg, secukinumab 75mg en placebo, weer zonder een significant verschil tussen 75mg secukinumab en placebo.

Bijwerkingen

Gedurende de 16 weken placebo-gecontroleerde fase van de studie waren de meest voorkomende bijwerkingen (adverse events (AEs)): nasofaryngitis, dyslipidemie, hoofdpijn, misselijkheid, leukopenie en keelpijn. Milde infecties werden bij 30% van alle patiënten behandeld met secukinumab (data van beide doseringen gepooled) in MEASURE 1

vastgesteld en in 12% van de placebo patiënten. In MEASURE 2 traden infecties op bij 32% van de patiënten onder secukinumab en 27% in de placebo groep.

Ernstige bijwerkingen (Serious adverse events (SAEs)) traden op bij 2% van de secukinumab- en 4% van de placebo- patiënten in MEASURE 1 en bij 6% van de secukinumab behandelde en 4% van de placebo patiënten in MEASURE 2. In beide trials werden gedurende de eerste 16 weken opvallend veel Candida infecties waargenomen onder secukinumab en werd activiteit van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa (een flare van een bestaande IBD of een nieuwe manifestatie) onder secukinumab geconstateerd, terwijl geen van deze bijwerkingen in de placebogroepen voorkwamen.

In de hele periode van 52 weken was de incidentie van 8,3 SAEs /100-patientjaren (100 p.y.) onder secukinumab in vergelijking met een incidentie van 12,1 SAEs/100 p.y. gedurende de eerste 16/24 weken placebo in MEASURE 1. In MEASURE 2 was de incidentie van SAEs na 52 weken van 7,1/100p.y. met secukinumab in vergelijking met 14 SAEs/100p.y. bij placebo gedurende de eerste 16/24 weken. In totaal werden in beide trials, bij 6 patiënten een Candida- infectie en 5 de ziekte van Crohn (nieuwe diagnoses en opvlammingen) vastgesteld, alle tijdens de behandeling met secukinumab en dus niet in de placebogroep. Behalve een episode van pre-existente M. Crohn met opvlamming tijdens de trial, waarbij de behandeling werd gestopt, hebben deze gebeurtenissen niet geleid tot het staken van de behandeling.

Graad 3/4 neutropenie werd vastgesteld gedurende 52 weken bij 4 patiënten in MEASURE 1 en 1 patiënt in MEASURE 2, alle onder secukinumab. In geen van deze gevallen werd de secukinumab gestopt .

Major adverse cardiac events (MACE) traden gedurende 52 weken op bij 3 patiënten onder secukinumab: een myocardinfarct bij 75mg secukinumab in MEASURE 1, een CVA onder 150mg secukinumab in MEASURE 1 en een fataal myocardinfarct onder 75mg secukinumab in MEASURE 2.

Vier episodes van maligniteiten werden gerapporteerd in MEASURE 1: een B-cel lymfoom (75mg secukinumab), mammacarcinoom (150mg secukinumab), blaascarcinoom (150mg secukinumab) en een lymfoom (placebo). In MEASURE 2 was er één melanoom (150mg secukinumab). Bij al deze patiënten werd de behandeling gestopt.

Overzicht van klinische trials met secukinumab bij andere indicaties met mogelijke relevantie voor axSpA.

Het effect van secukinumab op **uveitis anterior** is niet onderzocht. In een klinische trial bij 118 patiënten met een uveitis posterior, intermediaire uveitis of panuveitis (waaronder een patiënt met M. Behcet) werd geen verschil gevonden in het aantal aanvallen van uveitis (recurrence rate) onder secukinumab subcutaan ten opzichte van de placebogroep (7), maar er zijn bij deze vormen van uveitis wel goede resultaten beschreven van de intraveneuze toediening (10-30 mg/kg) (8).

Met betrekking tot **psoriasis** zijn er goede resultaten beschreven op de PASI75 en PASI90 respons bij zowel de 300mg als de 150 mg dosering van secukinumab per week gedurende

de eerste 4 weken en daarna 1x per 4 weken. Bij de dosering met 75 mg secukinumab werd de PASI75 respons niet significant vaker behaald dan met placebo (9). Ook bij deze studie, die is verricht bij 397 patiënten met artritis psoriatica, werden (n=11) candida-infecties beschreven, zowel oraal en oesofagiaal als ook vulvovaginaal. In een overzichtsstudie bij psoriasis werd de prevalentie van candida-infecties berekend op 2,1% (2).

In een 2^e studie bij 606 patiënten met artritis psoriatica werd de PASI75 en 90 respons ten opzichte van placebo significant vaker bereikt bij zowel de 150 mg als de 75 mg dosering secukinumab sc /4 weken, na een intraveneuze oplaaddosering van 10 mg/kg op t=0, 2, en 4 weken (10).

IBD

Voor de ziekte van Crohn is in een dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial met 59 patiënten aangetoond dat secukinumab niet werkzaam is (11). Bij colitis ulcerosa zijn geen studies met secukinumab verricht.

Effect op co-morbiditeit bij secukinumab op axSpA.

Er zijn geen studies beschreven waarbij de invloed van secukinumab op het risico op hart-en vaatziekten en osteoporose is onderzocht .

EMA rapport

Het EMA rapport (2) komt voor secukinumab tot de volgende indicatiestelling: secukinumab is geschikt voor de behandeling van actieve r-axSpA (M. Bechterew, AS) in volwassenen met een onvoldoende respons op conventionele therapie. In het EMA rapport wordt met name gewaarschuwd voor infecties, leverfunctiestoornissen, neutropenie en een milde verhoging van het cholesterol en triglyceriden, die m.n. bij de hogere intraveneuze doseringen vaker voorkwamen. Daarnaast zijn nog enkele gevallen van virus re-activatie (o.a. H. Zoster en H. Simplex) en candida-infecties beschreven. Geadviseerd wordt om bij AS patiënten met M. Crohn of colitis ulcerosa rekening te houden met het risico van exacerbatie van de IBD onder secukinumab.

Beschouwing

Kort samengevat kan uit bovengenoemde overzicht worden geconcludeerd dat secukinumab in een dosering van 150 mg /4 weken subcutaan, na een oplaaddosering, een goede respons geeft op de ziekteactiviteit van AS. De TNF naïeve patiënten reageren iets beter op deze behandeling dan de TNF-falers. Secukinumab is nog niet onderzocht bij non-radiografische axiale SpA. Op dit moment zijn er nog onvoldoende data om te kunnen vast stellen of secukinumab de radiologische progressie bij AS remt.

Met betrekking tot extra-articulaire manifestaties is de werkzaamheid bij plaque psoriasis en pustulosis palmoplantaris aangetoond maar niet voor uveitis anterior , de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Er zijn geen data met betrekking tot het effect van secukinumab op hart-en vaatziekten en osteoporose bij AS.

Qua bijwerkingenprofiel treden vooral bovenste luchtweginfecties op. In tegenstelling tot de bij TNF blokkers, worden bij secukinumab vaker Candida-infecties gezien.

De huidige dosering wordt momenteel gehanteerd: een oplaaddosis van s.c. 150 mg 1x/week in week 0, 1, 2 en 3 en vanaf week 4 150 mg 1x/maand.

Indicatiestelling

De SpA werkgroep van de NVR is van mening dat, gezien de uitgebreide, jarenlange ervaring met TNF blokkers, deze middelen de eerste keus blijven bij AS. Bij falen op een TNF- blokker bij AS valt te overwegen om secukinumab te geven, hetgeen overeen komt met de ASAS-EULAR recommendations van 2016 (12). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tevens een recidiverende uveitis anterior of IBD hebben, omdat secukinumab hierbij mogelijk nadelig effect kan werken. Op het moment van schrijven van dit standpunt, is er geen indicatie voor secukinumab bij nr Axiale SpA .

Werkgroep en disclosures

Het standpunt is geschreven door dr S. Ramiro, dr F. van Gaalen, prof M.T .Nurmohamed en dr I.E .van der Horst-Bruinsma. FvG is betrokken geweest bij klinische trials met secukinumab en heeft ten behoeve van het LUMC advieswerk gedaan voor Novartis. SR heeft geen disclosures mbt dit standpunt. IE vdH-B. ontving onderzoeksondersteuning en/of sprekersvergoeding van MSD, UCB, Pfizer en , Abbvie. MN ontving onderzoeksondersteuning en/of consultancy fees en/of sprekersvergoeding van MSD, Mundipharma, UCB, Janssen, Pfizer, Menarini, Eli Lilly,Roche, Sanofi, BMS, Celgene & Abbvie

De adviseurs van de SpA-werkgroep (o.a. prof R. Landewe, prof D. van der Heijde, prof T. Vliet Vlieland) en de overige leden van de NVR- SPA werkgroep (dr M. Vis, E. Mahler, F. van der Giesen, dr S. van Weely, P. de Sonnaville, dr C. van Denderen, dr M. van Onna, dr A. van Tubergen, dr A. van Kuijk, dr A. Spoorenberg, dr A. Weel, prof A. Boonen, prof T. Radstake, dr M. van de Sande, dr M. Wenink) hebben het standpunt van commentaar voorzien.

Referenties

- 1) Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis Rheum 2013;65:543-51
- 2) European Medicines Agency Secukinumab Assessment Report.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003729/WC500199574.pdf
- 3) Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. The New England journal of medicine 2015;373:2534-48
- 4) Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. Ann Rheum Dis 2016
- 5) Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). Arthritis & rheumatology 2016;68:2901-10

- 6) Baraliakos X, Deodhar A, Braun J, 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. *Arthritis & rheumatology* 2015;67 (suppl 10)
- 7) Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, Androudi S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):777-87
- 8) Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL; AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in non-infectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015 May;122(5):939-48.
- 9) McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofu S; FUTURE 2 Study Group.. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46
- 10) Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpofu S; FUTURE 1 Study Group.. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329-39
- 11) Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, Wehkamp J, Feagan BG, Yao MD, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino AP, Tougas G, Travis SP; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. 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 Dec;61(12):1693-700
- 12) Désirée van der Heijde, Sofia Ramiro, Robert Landewé, Xenofon Baraliakos, Filip Van denBosch, Alexandre Sepriano, Andrea Regel, Adrian Ciurea, Hanne Dagfinrud, Maxime Dougados, Floris van Gaalen, Pál Géher, Irene van der Horst-Bruinsma, Robert D. Inman, Merryn Jongkees, Uta Kiltz, Tore K. Kvien, Pedro Machado, Helena Marzo-Ortega, Anna Molto, Victoria Navarro-Compàn, Salih Ozgocmen, Fernando M. Pimentel-Santos, John Reveille, Martin Rudwaleit, Jochen Sieper, Percival Sampaio-Barros, Dieter Wiek, Jürgen Braun. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 (6): 978-991