

ANKILOZAN SPONDİLİTTE GÜNCEL TEDAVİ SEÇENEĞİ: TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA ANTAGONİSTLERİ

Current Treatment Option in Ankylosing Spondylitis: Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists

Abdullah Erman YAĞIZ, Nilgöl ÜSTÜN

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Ankilozan spondilit (AS), aksiyal iskelet, entezis bölgeleri ve periferik eklemleri etkileyen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. AS tedavisinde farmakolojik tedavi yanı sıra eğitim ve fizik tedavi gibi farmakolojik olmayan tedavi metotları da uygulanmaktadır. Farmakolojik ajanlardan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) antagonistleri diğer tedavilere yanıt alınamayan hastalarda kullanılmaktadır. Bunlar infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumabdır. Bu ilaçlar hem klinik hem de laboratuvar parametreleri üzerine etkinlik gösterebilmektedirler. Ancak oluşabilecek yan etkiler nedeniyle dikkatli olunması ve hastaların düzenli takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, güncel tedavi, TNF- α antagonistleri

Geliş Tarihi / Received: 14.10.2012,
Kabul Tarihi / Accepted: 24.11.2012

GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), aksiyal iskelet, entezis bölgeleri ve bazı hastalarda periferik eklemleri etkileyen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Daha çok erkeklerde ve 20-40 yaş aralığında teşhis edilen bu hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (1). Hastalarda inflamatuvar cevabın oluşumunda İnterlökin-2 (İL-2), İL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler sorumludur (2). Bunlardan TNF- α esas olarak makrofajlar ve aktive T hücrelerden salgılanmaktadır. TNF- α , diğer proinflamatuvar sitokinler ve adezyon moleküllerinin yapımı, immün hücrelerin aktivasyonu ve enzimlerin indüksiyonunu sağlamaktadır (3).

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, systemic, inflammatory disease that particularly involves axial skeleton, entheses regions and peripheral joints. The pharmacological therapy as well as non-pharmacological therapy methods such as patient education and physical therapy are also applied in the treatment of AS. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) antagonists, the pharmacological agents, are used in patients who fail to respond to other treatments. These are infliximab, etanercept, adalimumab, and golimumab. These drugs can show an efficiency on both clinical and laboratory parameters. However, the side effects that may occur due caution and patients should be monitored regularly.

Key words: Ankylosing spondylitis, current treatment, TNF- α antagonists

Spondiloartrit (SpA) grubu hastalıkların prototipi olan AS, inflamatuvar tipte bel ağrısı, spinal tutukluluk ve zaman içinde gelişen hareket kısıtlılığı ile kişilerin yaşam kalitelerini etkilemektedir. Bu nedenle erken dönemde tedaviye başlanması önemlidir. Tedavide en iyi sonuç için farmakolojik tedavi yanısıra eğitim ve fizik tedavi gibi farmakolojik olmayan tedavi metotları da uygulanmalıdır (4). AS'li hastalarda uygulanacak tedavinin seçimi için Ankilozan Spondilit Değerlendirme Uluslararası Çalışma Grubu (The ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group:ASAS) ve Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi (European League Against Rheumatism:EULAR) en son 2010 yılında ortak bir çalışma ile önerilerini güncellemişlerdir. Bu çalışmada kişiye özgü tedavinin belirlenmesinde hastanın mevcut belirti ve bulgularının, mevcut semptom, klinik bulgu ve prognostik göstergelerin düzeylerinin ve genel klinik durumunun (yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar, psikososyal faktörler) göz önüne alınması gerektiği belirtilmektedir (5). AS'in farmakolojik tedavisinde birinci basamakta tercih edilecek ilaç grubunu nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) oluşturmaktadır (6,7). Ağrı tedavisinde NSAİ'nin yetersiz kaldığı ve kontroendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda parasetamol ve opioidler kullanılabilir. Kortikosteroid tedavisi ise kas iskelet inflamasyonları için lokal enjeksiyon şeklinde önerilmekle birlikte aksiyal hastalıkta sistemik olarak kullanımı tavsiye edilmemektedir (5,8). Hastalığı modifiye edici ilaçlardan olan sülfasalazin ve metotreksatın aksiyal hastalıkta etkinliği ile ilgili kanıt bulunmamaktadır (5). Ancak sülfasalazin periferik eklem tutulumlu hastalarda kullanılabilir (9,10).

AS'de son 10 yılda mevcut konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kullanılmak üzere TNF- α 'ya karşı geliştirilen ajanlarla tedavide yeni bir seçenek elde edilmiştir. TNF- α antagonistleri olarak adlandırılan bu biyolojik ajanlar infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumabdır (5,11,12). Bu yazıda, bu grup ilaçların AS'li hastalardaki etkinlikleri literatür verileri ile aktarılacaktır.

Anti tümör nekrozis faktör alfa (anti-TNF α) tedavisi

AS'li ve aksiyal SpA'li hastalarda anti-TNF α ajanlarının kullanımı için ASAS tarafından yapılan öneriler 2010 yılında güncellenmiştir. Buna göre:

1. Hastaların AS için modifiye New York kriterlerini, aksiyal SpA için ASAS kriterlerini karşılamaları gerekmektedir.

2. Aktif hastalığın 4 hafta ve üzerinde devam etmesi, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) değerinin 4 ve üzerinde ve bir pozitif hekim görüşü olmalıdır.
3. Tüm hastalarda en az iki NSAİ, 4 hafta süre ile kontroendikasyon olmadıkça önerilen veya tolere edilebilen maksimum dozda kullanılmasına rağmen yeterli yanıt alınamaz ise, periferik eklem tutulumlu hastalarda bir lokal steroid enjeksiyonuna ve tercihen sülfasalazin üzere bir hastalığı modifiye edici ilaç ile tedavi başarısız olursa, semptomatik entezitli hastalarda ise lokal tedavi yetersiz olursa anti-TNF α tedavisi uygulanabilir. Aksiyal tutulumlu hastalarda anti-TNF α tedavisi öncesi hastalığı modifiye edici ilaç kullanımı zorunlu değildir.

AS'li hastalarda tedavinin devamı için BASDAI'da %50 rölatif veya 2 birim kesin iyileşme ve hekim görüşünün devam yönünde olması gerekmektedir. Ayrıca değerlendirme zamanının en az 12 hafta sonra olması önerilmektedir (13).

İnfliksımab:

İnfliksımab, TNF- α 'ya bağlanan kimerik bir fare-insan monoklonal antikordur. AS'li hastalarda her 6 haftada bir 5mg/kg dozunda önerilen ajan intravenöz olarak uygulanmaktadır (14). Braun ve arkadaşlarının (15) yaptığı AS'li hastalarda infliksımab tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırıldığı çok merkezli ilk çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada 70 hasta takip edilmiştir. 5 mg/kg dozunda 0, 2, 6, 12. haftalarda infliximab kullanan grupta plasebo grubuna göre hastalık aktivitesi, fonksiyon, spinal mobilite ve yaşam kalitesi açısından anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Çalışma sırasında bir hastada sistemik tüberküloz, bir hastada akciğerde granülomatozis ve bir hastada geçici lökopeni olmak üzere 3 hastada yan etki gelişmiştir. Van der Heijde ve arkadaşlarının (16) yaptığı çok merkezli, plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise 201 hastaya 5 mg/kg dozunda 0, 2, 6, 12 ve 18. haftalarda infliksımab uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, hareket açıklığı ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Çalışma sırasında hastaların çoğunlukla infliksımabı iyi tolere ettiğini belirtilmiştir. 12 hastada transaminaz seviyelerinde yükselme, hastaların %40.7'sinde anti-nükleer antikor pozitifleşmesi saptanmıştır. Hastalarda ilacı bırakmayı gerektirecek ağır bir yan etki ile karşılaşılmamıştır. Sadece 2 hasta ağır olmayan yan etkiler olan titreme ve otit nedeniyle tedaviye devam etmemiştir. Çalışmada herhangi bir malignensi, tüberküloz ve ölüm vakası rapor edilmemiştir. Braun ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada AS'li hastalarda 5 yıllık

infliksımab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği değerendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda tedavinin 5. yılında da ilacın etkinliğinin ve güvenilirliğinin devam ettiği rapor edilmiştir. Baraliakos ve arkadaşlarının (18) alışmasında ise infliksımab tedavisiyle 8 yıl boyunca takip edilen 33 AS'li hastada hastalık aktivitesi, fonksiyon ve mobilitedeki iyileşmelerin 8. yılda da devam ettiği ve infliksımab tedavisinin güvenilir olduğunu belirtilmiştir.

Etanersept

Etanersept, 75kDa ağırlığında bir IgG1 füzıyon proteiniğir. Plazmada hem özünmüş TNF- α hem de TNF β 'ya bağlanmaktadır (19). Etanersept haftada iki kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (20). AS'li hastalarda etanerseptin etkinliğinin araştırıldığı ilk çift kör, randomize, plasebo kontrollü alışma Gorman ve arkadaşları (21) tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 40 hasta alınmış ve 4 ay süre ile takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda etanersept kullanan grupta hastalık aktivitesi, sabah tutukluluğu, spinal ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi açısından anlamlı iyileşme saptanmıştır. Hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonu ve minör enfeksiyonlar dışında ağır bir yan etki rapor edilmemiştir. Brandt ve arkadaşlarının (22) yaptığı 30 hastanın alındığı çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ise tedavinin 6. haftasında etanersept kullananlarda hastalık aktivitesi, ağrı, fonksiyon, mobilite, yaşam kalitesi ve C-reaktif protein (CRP) parametrelerinde anlamlı iyileşme olduğu, majör bir yan etkinin gözlenmediği rapor edilmiştir. Baralikos ve arkadaşlarının,(23) 16 hastayı 7 yıl boyunca takip ettiği, etanerseptin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerendirildiği çalışmada ise 7. yılın sonunda da etkinlik ve güvenilirliğin devam ettiği belirtilmiştir.

Adalimumab:

Adalimumab, TNF- α 'ya spesifik tamamen insan kaynaklı, rekombinant teknoloji ile üretilmiş bir IgG1 monoklonal antikordur (24). AS tedavisinde 2 hafta bir 40 mg, subkutan olarak önerilmektedir (25). Van der Heijde ve arkadaşları (26) tarafından yapılan 315 AS hastasının alındığı 24 hafta süren, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada adalimumabın semptom ve şikayetlerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ve kısmi remisyon sağladığı belirtilmiştir. Hastaların takipleri sırasında en sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı gibi minör yan etkiler görüldüğu, tüberküloz, malignensi, demiyelinizan hastalık ve lupus benzeri sendrom gibi yan etkilerle karşılaşılmadığı rapor edilmiştir. Sieper ve arkadaşları (27) tarafından yapılan ve 185 AS'li hastanın alındığı diğer bir çalışmada ise 12 haftalık takip sonrası hastaların klinik parametrelerinde ve CRP, vertebral ve sakroiliak MR skorlarında

anlamli iyileşme saptanmıştır. Çalışma sırasında adalimumab kullanan hastalarda nazofarenjit (%11.6), bulantı (%7.4) ve baş ağrısı(%6.3) gibi minör yan etkiler gözlemlenmiştir. Bir hastada meme displazisi, bir hastada düşük ve bir hastada akut hepatit olmak üzere 3 hastada ise majör yan etkiler ile karşılaşmıştır. Sieper ve arkadaşlarının (28) 5 yıl boyunca adalimumab kullanan 202 hasta ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik sonuçlarını açıkladıkları çalışmalarında 5 yılın sonunda da adalimumabın etkinlik ve güvenilirliğinin devam ettiği ve hastaların yaklaşık yarısının remisyona girdiği rapor edilmiştir.

Golimumab

Golimumab, TNF- α 'ya spesifik insan kaynaklı monoklonal antikordur. AS'li hastalarda ayda bir kez 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (29,30). Inman ve arkadaşları (31) tarafından yapılan 356 AS'li hastanın alındığı bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada golimumab kullanılanlarda hastalık aktivitesi, fonksiyon, yaşam kalitesi ve CRP parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. 24 haftalık takip sırasında golimumab kullanan hastalarda daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, yorgunluk, enjeksiyon yerinde eritem ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi minör yan etkiler gözlenirken sadece hastaların %3.6'sında ağır yan etkilere bildirilmiştir. Sonuç olarak golimumab kullanımının AS'de etkin olduğu ve iyi tolere edildiği rapor edilmiştir. Braun ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada ise golimumab tedavisiyle MR ile belirlenen spinal inflamasyonda anlamlı düzeyde azalma olduğunu saptanmıştır.

Anti-TNF α tedavisinin kontroendikasyonları: Anti-TNF α tedavisi, hamile ve emziren kadınlarda, aktif enfeksiyon varlığında, yüksek enfeksiyon riskine sahip hastalarda (kronik bacak ülseri, geçirilmiş tüberküloz, bir eklemden son 12 ay içerisinde geçirilmiş septik artrit, son 12 ay içinde geçirilmiş bir protez eklem sepsisi, persistan ve rekürren göğüs enfeksiyonları, daimi üriner kateter), multipl skleroz veya lupus öyküsü durumunda, malignensilerde (bazal hücreli karsinoma ve total kürün çok yüksek olduğu 10 yıldan daha önce teşhis ve tedavi edilmiş malignensiler haricindekiler) kontrendikedir (14).

Sonuç olarak AS hastalarının tedavisinde TNF- α antagonistleri hem klinik hem de laboratuvar parametreleri üzerine olan etkinlikleri nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır. Ancak oluşabilecek yan etkiler nedeniyle dikkatli olunması ve hastaların düzenli takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Van Der Linden S, Van Der Heijde D, Braun J Ankylosing spondylitis. In: Harris ED, Budd RC, Frestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB (Editors) Kelley's textbook of rheumatology, 7. Baskı, Philadelphia:Elsevier Saunders, 2005: 1125-1141.
2. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2007;26:211-5.
3. Reed MR, Taylor AL. Tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis. Intern Med J. 2008;38:781-9.
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369:1379-90.
5. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, Van Drogen C, Van Royen B, Van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. AnnRheumDis. 2011;70:896-904.
6. Van der Linden S. Issues in the treatment of ankylosing spondylitis with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Wien Med Wochenschr. 2008;158:195-9.
7. Poddubnyy D, Van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38:601-11.
8. Bodur H, Sivas F, Yılmaz Ö, Özgöçmen S, Günaydın R, Kaya T Ataman Ş, Altan L, Altay Z, Aydoğ E, Birtane M, Borman P, Soy Buğdaycı D, Bütün B, Çakırbay H, Duruöz T, Gürer G, Hepgüler S, Kamanlı A, Kuru Ö, Küçükdeveci A, Nacır B, Ölmez N, Rezvani A, Çörekçi Yanık B. Türkiye romatizma araştırma savaş derneği ankilozan spondilit ulusal tedavi önerileri. Turk J Rheumatol. 2011;26:173-86.
9. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Yargucu F, Taylan A, Argin M, Gumusdis G. Efficacy of SLZ and MTX (alone or combination) on the treatment of active sacroiliitis in early AS. Rheumatol Int. 2009;29:1523-7.
10. Khalessi AA, Oh BC, Wang MY. Medical management of ankylosing spondylitis. Neurosurg Focus. 2008;24:E4.

11. Baraliakos X, Braun J. Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new? *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:422-7.
12. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurciof de A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013;33:2199-213.
13. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of Spondylo Arthritis international Society. 2010 Up date of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:905-8.
14. Brandt J, Marzo-Ortega H, Emery P. Ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:559-70.
15. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359:1187-93.
16. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.
17. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Sieper J. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:340-5.
18. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sørensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1690-9.
19. Braun J, Breban M, Maksymowych WP. Therapy for ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:631-51.

20. 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. *Clin Rheumatol*. 2013. [Epubahead of print]
21. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002;346:1349-56
22. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1667-75.
23. Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, Sieper J. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R67.
24. Zochling J. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis: current status and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):398-403.
25. Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides-the current state. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1072-84.
26. Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmans BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:922-9.
27. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:815-22.
28. 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. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:700-6.
29. Mittal M, Raychaudhuri SP. Golimumab and certolizumab: the two new anti-tumor necrosis factor kids on the block. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:602-8.
30. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Palmer W, Wu Z, Xu S, Hsia EC. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol*. 2013;40:1097-103.

31. Inman RD, Davis JC, Heijde DV, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12.
32. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratelle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:878-84.