Belügyminisztérium – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv

Az axiális spondyloarthritisek diagnosztikája és kezelése

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002171
Megjelenés dátuma:	(Közlönykiadó adja meg)
Érvényesség időtartama:	2025.06.10.
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

Tartalomjegyzék

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK ... 3
II. ELŐSZÓ ... 4
III. HATÓKÖR ... 4
IV. MEGHATÁROZÁSOK ... 5
1. Fogalmak ... 5
2. Rövidítések ... 5
3. Bizonyítékok szintje ... 5
4. Ajánlások rangsorolása ... 6
V. BEVEZETÉS ... 7
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása ... 7
2. Felhasználói célcsoport ... 7
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel ... 7
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE ... 9
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ ... 16
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban ... 16
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája ... 16
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok (szakrendelés, fekvőbetegosztály): ... 17
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE ... 18
IX. IRODALOM ... 18
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE ... 21
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja ... 21
2. Irodalomkeresés, szelekció ... 21
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja ... 22
4. Ajánlások kialakításának módszere ... 22
5. Véleményezés módszere ... 22
6. Független szakértői véleményezés módszere ... 22
XI. MELLÉKLETEK ... 22
1. Alkalmazást segítő dokumentumok ... 22

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

Reumatológia Tagozat:

Prof. Dr. Poór Gyula, reumatológus, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagja(i):

Prof. Dr. Géher Pál, reumatológus, társszerző
Prof. Dr. Szántó Sándor, reumatológus, sportorvostan szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Bőr- és nemibetegségek Tagozat**
Prof. Dr. Szegedi Andrea, bőrgyógyász, klinikai immunológia és allergológia szakorvosa, elnök, véleményező

2. **Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat**
Prof. Dr. Wittmann Tibor, gasztroenterológus, belgyógyász, elnök, véleményező

3. **Háziorvostan Tagozat**
Dr. Szabó János, háziorvos, elnök, véleményező

4. **Mozgásterápia és fizioterápia Tagozat**
Zaletnyik Zita, gyógytornász, elnök, véleményező

5. **Ortopédia Tagozat**
Prof. Dr. Szendrői Miklós, ortopédia szakorvosa, elnök, véleményező

6. **Rehabilitáció, fizikális medicina és gyógyászati segédeszközök Tagozat**
Dr. Dénes Zoltán, mozgásszervi rehabilitáció szakorvosa, ortopédia szakorvosa, elnök, véleményező

7. **Szemészet Tagozat**
Prof. Dr. Nagy Zolán Zsolt, szemész, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozat vezetője dokumentáltan egyetért."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői:

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):
Dr. Bartha Attila, reumatológus, szakértő
Dr. Bálint Péter, reumatológus, szakértő
Prof. Dr. Czirják László, reumatológus, belgyógyász, immunológus, szakértő
Dr. Keszthelyi Péter, reumatológus, szakértő
Dr. Kovács Attila, reumatológus, szakértő
Prof. Dr. Kumánovics Gábor, reumatológus, belgyógyász, immunológus, szakértő

Prof. Dr. Nagy György, reumatológus, belgyógyász, immunológus, szakértő
Dr. Polgár Anna, reumatológus, immunológus, szakértő
Dr. Tóth Edit, reumatológus, szakértő
Dr. Újfalussy Ilona, reumatológus, szakértő

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Axiális spondyloarthritis
Ellátási folyamat szakasza(i):	Diagnosztika és terápia
Érintett ellátottak köre:	A felnőtt lakosságban előforduló axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek.
Érintett ellátók köre: **Szakterületek:**	1400 reumatológia 6301 háziorvosi ellátás 1402 fizioterápia 5700 fizioterápia-gyógytorna 1000 ortopédia 0700 szemészet 800 bőr- és nemibetegség-ellátás 1010 gasztroenterológia 2200 rehabilitációs medicina
Progresszivitási szint:	II-III. szint. Biológiai terápia végzésére a kijelölt arthritis centrumok.
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Axiális spondyloarthritis: A spondyloarthritisek dominálóan a gerincet érintő formája.

Perifériás spondyloarthritis: A spondyloarthritisek dominálóan a perifériás ízületeket érintő formája.

T2T elv (Treat to Target: a célig kezelni): Egy olyan terápiás stratégia melynek célja egy előre meghatározott célérték elérése.

Betegségmódosító kezelés: *(sDMARD: synthetic disease modifying drug = szintetikus betegségmódosító gyógyszer*) Azon gyógyszerkészítmények elnevezése, amelyek tartós adása a betegséget ugyan nem gyógyítják, azonban a betegség lefolyása enyhébb lesz, vagy leállítja a betegség progresszióját.

Biológiai terápia: (*bDMARD: biologic disease modifying drug = biológiai betegségmódosító gyógyszer*) A szervezet saját, gyulladásban vagy immunológiai folyamatokban szereplő fehérjéi ellen biotechnológiai úton előállított ellenanyag vagy receptoranalóg.

Célzott terápia: *(tDMARD: targeting disease modifying drug = célzott betegségmódosító gyógyszer)* A sejten belüli jelátviteli folyamatok célzott gyógyszeres gátlása.

2. Rövidítések

axSpA: axiális spondyloarthritis
nr-axSpA: non-radiographiás axiális spondyloarthritis
ASAS: Assessment of Ankylosing Spondylitis Society - újabban Assessment of SpondyloArthritis International Society
ACR/SPARTAN: American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BSA: body surface area
csípő-TEP: csípő totál endoprotézis
CRP: C reactive protein
DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis
DEXA-vizsgálat: dual energy X-ray absorptiometry - vizsgálat
sDMARD: synthetic disease modifying drug - szintetikus betegségmódosító gyógyszer
bDMARD: biologic disease modifying drug - biológiai betegségmódosító gyógyszer
tDMARD: targeting disease modifying drug - célzott betegségmódosító gyógyszer
EULAR: European League Against Rheumatism
HAQ: Health Assessment Questionnaire
MDA: Minimal Disease Activity VAS: Visual Analogue Scale
NICE: The National Institute for Health and Care Excellence: Az Egyesült Királyságban az egészségügy standardjainak és diagnosztikus/terápiás ajánlásainak kidolgozását koordináló intézmény
NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek
NYHA stádium: New York Heart Association stádiumbeosztása
PASI: Psoriasis Area Severity Index
RA: rheumatoid arthritis
T2T: treat to target
TNF-α: Tumor Necrosis Factor- α

3. Bizonyítékok szintje

Az ASAS-EULAR-ajánlást az ajánlások erősségét is jelezve a XI. Mellékletek című fejezet I. mellékletben foglaltuk össze.
A kiegészítéseket külön (kurzív) jelöltük, mely az ajánlások szintje mellett a szakértői egyetértés mértékét is mutatja. Ez utóbbi 10 magyar szakértő véleményén alapul (XI. Mellékletek, 2. melléklet).

BIZONYÍTÉKOK RANGSOROLÁSA	
Bizonyíték fokozata	Meghatározás
1++	Az eredmények olyan magas minőségű meta-analízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy több randomizált vizsgálatból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1+	Az eredmények jól kivitelezett meta-analízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy több randomizált vizsgálatból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1	Az eredmények meta-analízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy több randomizált vizsgálatból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba lehetősége.
2++	Az eredmények jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, vagy olyan jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, továbbá a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége nagy.
2+	Az eredmények jól kivitelezett kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége közepes.
2	Az eredmények olyan kohorsz és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti kapcsolat nagy valószínűséggel nem okozati jelleg.
3	Az eredmények nem kísérleti tanulmányból származnak, pl. esettanulmányok, esetsorozatok.
4	Az eredmények szakmai véleményen, (szakmai kollégium, kutatócsoport, vagy a szakterület vezet egyénisége(i)nek szakértői véleményén) alapulnak.

Megjegyzés:
++ Az adott tanulmány értékeléskor az alkalmazott kérdőív szinte valamennyi kritériumának megfelelt, vagy a nem megfelelő elemek nem befolyásolták lényegesen a tanulmány következtetéseit.
+ A kritikus értékel kérdőív néhány kritériumának nem felelt meg a tanulmány, és a vizsgált kritériumnak nem megfelelő, hiányzó, vagy hiányosan kifejtett elemek nem valószínű, hogy befolyásolták a következtetéseket.
– A tanulmány csak kevés, vagy egyetlen kritériumnak sem felelt meg, és a nem megfelelő, hiányzó, vagy hiányosan kifejtett elemek nagy valószínűséggel befolyásolták a következtetéseket. A „–„ jelzéssel rendelkező bizonyítékokat sohasem szabad ajánlás kialakítására felhasználni.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása (A-D) a bizonyítékok rangsorolásán (1^{++}- 4) alapul, amely a rendelkezésre álló irodalmi adatok kritikai értékelésén alapul. Legmagasabb kategóriába a meta-analízisből származó (azaz több randomizált, kettős-vak vizsgálatot összegző vizsgálat) irodalmi adatok, a legalacsonyabb kategóriába a szakmai véleményen alapuló eredmények állnak [1b].

AJÁNLÁSOK RANGSOROLÁSA	
Ajánlás fokozat	Meghatározás
A	Az ajánlások legalább egy 1++ fokozatú bizonyítéknak számító meta-analízisen, vagy rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak, és a saját populációra jól adaptálhatók; vagy legalább 1+ szint bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.
B	Az ajánlások legalább 2++ szint bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 1++ és 1+ szint bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.
C	Az ajánlások legalább 2+ szint bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 2++ szint bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.
D	Az ajánlások 3-4 szint bizonyítékon; vagy 2+ szint bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A témakört érintő nemzetközi és hazai ajánlás hatályát vesztette, jelenleg csak finanszírozási protokoll van hatályban, amely azonban nem tükrözi sem a hazai, sem a nemzetközi helyes gyakorlatot [2 - 4]. Ezért az előző hazai egészségügyi szakmai irányelv, valamint megújított nemzetközi terápiás ajánlások [1, 5, 6] alapján kerültek összefoglalásra az axiális spondyloarthritis (axSpA) nemzetközileg elfogadott kezelési elvei. Az előző hazai egészségügyi szakmai irányelv megújított tartalmán túlmenően ebben az egészségügyi szakmai irányelvben közreadjuk a betegségcsoport diagnosztikájának nemzetközileg elfogadott és hazai viszonyok közt is megvalósítható klasszifikációs, de ugyanakkor diagnosztikai célokra is alkalmas ajánlásait [7].

Az ajánlás megújításának indoka, hogy az axSpA kezelésében az előző egészségügyi szakmai irányelv elkészítése óta - elsősorban a gyógyszeres kezelésben - több új készítmény került forgalomba (melyek egy részére hazánkban bizonyítékok állnak rendelkezésre az eddig nyitott kérdések egy részének megválaszolására (váltás, terápiahűség, biohasonlók helye, stb.). Mindezeket az eredményeket a napi gyakorlatban is szükséges figyelembe venni.

Az axSpA alatt a spondyloarthritisek formakörébe (spondylitis ankylopoetica, gyulladásos bélbetegségekhez, psoriasishoz társuló, és a reaktív arthritiseket követő spondyloarthritis) tartozó, és dominálóan axiális tünetekkel járó betegséget értjük. Az axSpA diagnózisa az ASAS klasszifikációs kritériumain alapul azzal a megjegyzéssel, hogy az adott betegnél a kezelőorvos a klinikai, laboratóriumi és képalkotó eljárások adatait összegezve állíthatja fel a diagnózist, ami nem kötelezően felel meg a klasszifikációs kritériumoknak [7].

A perifériás spondyloarthritisek kezelése több vonatkozásában eltér (betegségmódosító terápiás szerek, glukokortikoidok orális alkalmazása), ezért nem tárgya a jelen ajánlásnak.

Az ajánlás általános elveket, illetve stratégiát fogalmaz meg. Az adott betegnél a kezelőorvos feladata s egyben az ő felelőssége, hogy egyénre szabott, minden körülményt figyelembe vevő diagnosztikus és terápiás döntést hozzon meg. A terápiás ajánlás nem jelent a kezelőorvos számára kötelezően előírt döntést, csak azt mutatja meg, hogy a tudomány mai állása szerint általánosságban – és nem a konkrét helyzetben – melyik döntés mögött áll több tudományosan szilárd bizonyíték.

Az ajánlás általános elvek megfogalmazása után a konkrét terápiákkal kapcsolatos tapasztalatokat mutatja be, alapul véve az ASAS-EULAR– ajánlásait, de kiegészítve az egyes pontokat – külön jelölésre került más ajánlások releváns részével. A szöveges hivatkozáson túlmenően – mellékelésre kerül két nemzetközi ajánlás, a döntések megalapozottságának megerősítésére (XI. Mellékletek, 1-2. melléklet).

Mivel a diagnosztikára külön nemzetközi vagy hazai ajánlás még nem született, ezért a klasszifikációs kritérium alapján foglaltuk össze a diagnosztikára vonatkozó ajánlást.

2. Felhasználói célcsoport

A felnőttkorú axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek gyógykezelésével foglalkozó egészségügyi szakemberek (háziorvos, reumatológus, ortopéd-traumatológus, rehabilitátor – szakorvosok; a komorbiditásokat kezelő szakorvosok (szemész, bőrgyógyász, gasztroenterológus), gyógytornász-fizioterapeuták).

Az ajánlás követése révén *a betegség diagnózisa hamarabb felállítható, következésképpen* a betegek hamarabb kapnak adekvát ellátást, a kezelési elvek követése révén hosszabb ideig fenntartható egészségtől függő életminőségük, a betegségkimenet (mozgásparaméterek, gyulladásos paraméterek, komorbiditások előfordulása) kedvezőbb, és a kezelés esetleges mellékhatásai is csökkenthetők.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító:	002055
Cím:	Az axiális spondyloarthritisek kezelése
Nyomtatott verzió:	2018. Egészségügyi Közlöny 8.
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes nemzetközi egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Szerzők: **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., et al: Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. 2017 Ann Rheum Dis 2017, 76, 978-991.[1]
Szerzők: **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Ward, M. M., Deodhar, A., Akl, E. A., et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. 2015. Arthritis Rheum 2015 doi-10.1002/ ART.39298 [8]
Szerzők: **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Smolen, J. S., Schöls, M., Braun, J., et al.: - Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force 2017 Ann Rheum Dis 2017, 76, 1-15. [9]
Szerzők: **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	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. 2009 Ann Rheum Dis 2009, 68, 777-783.[7]
Szerzők: **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Ward M, Deodhar A, Gensler l et al. College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 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. 2019. Arthritis Care and Research 2019;71:1285-1299. [26]

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Diagnosztika

Amíg terápiás ajánlások a legtöbb gyakori betegségre több változatban is hozzáférhetők, addig a diagnosztikus ajánlások rendkívül ritkák. A diagnosztikus ajánlások hiányában a rendelkezésre álló klasszifikációs kritériumokat lehet alkalmazni a diagnosztikus munkában. Azonban ezek hétköznapi használata csak a betegség ellátásában gyakorlatot szerzett szakember számára ajánlott, mivel az ajánlás alkalmazása egyedi esetre még inkább a kezelőorvos tapasztalatán alapul, hasonlóan a terápiás ajánlásokhoz.
A klasszifikációs kritériumokat elsősorban a klinikai vizsgálatokba történő betegbeválasztás és epidemiológiai vizsgálatok számára fejlesztik ki, így döntően a szenzitivitás és a specificitás megfelelő szintjének elérése a cél.
Az axiális (és perifériás) spondylarthritis kezelésére rendelkezésre álló új, modern terápiák megkövetelték egy mindenki által alkalmazható, egyszerű és validált kritériumrendszer kidolgozását, amelyet az ASAS vezette munkacsoport 2009-ben publikált [7a].

Ajánlás 1
A betegség gyanújára kell gondolni minden 45 éves kor előtt kezdődő, legalább 3 hónapja tartó derékfájdalom esetén, amennyiben egyértelmű ok (trauma, daganat, porckorongsérv) nem igazolható. (B)

Ajánlás 2
A betegség gyanúja igazolására az alábbi eljárásokat, tüneteket javasolt figyelembe venni:
- **képalkotó eljárással vagy**
- **HLA B27 tipizálással és**
- **klinikai tünettel. (A)**

ad a.) Képalkotó eljárás:
- Röntgen felvételen a sacroiliacalis ízületek gyulladása.
- MRI felvételen a sacroiliacalis ízületet alkotó csontok subchondralis oedemája.

ad b.) HLA-B27 tipizálás.
ad c.) Klinikai tünetek az alábbiak:
- gyulladásos jellegű derékfájdalom,
- iritis, psoriasis, gyulladásos bélbetegség,
- enthesitis (sarok),
- dactylitis,
- emelkedett CRP),
- NSAID adására a gerincfájdalom gyors - de gyakran csak átmeneti - javulása,
- pozitív családi anamnézis (gyulladásos bélbetegség, iritis, psoriasis, spondylitis ankylopoetica),
- HLA-27 hordozás (képalkotó eljárás mellett).

Terápia

Általános elvek

Ajánlás 3
Az axSpA és a nr-axSpA potenciálisan súlyos betegség különböző tünetekkel, ami általában multidiszciplináris kezelésre szorul, ennek koordinátora a reumatológus. A betegség potenciális súlyossága miatt indokolt, hogy valamennyi axSpA-ban szenvedő beteget reumatológus vizsgáljon meg. (D)
Mivel a felmérések szerint az axSpA-ban szenvedő betegek 40%-a a spondyloarthritis-csoportba tartozó további megbetegedésekben is szenved (psoriasis, gyulladásos bélbetegség, iritis), kezelésük során a társszakmák bevonása is szükséges [10]. Hasonlóan fogalmaz a T2T-ajánlás „C” pontja. Az ACR/SPARTAN-ajánlás 27. pontja iritis esetében a szemész bevonását külön is hangsúlyozza.

Ajánlás 4
Az axSpA és a nr-axSpA kezelésének elsődleges célja kell, hogy legyen a lehető legjobb egészségtől függő életminőség elérése, a tünetek és a gyulladás megfékezésével, a strukturális károsodás megelőzésével, a funkciók és társadalmi élet normalizálásával, megtartásával. (D)
Mivel az axSpA meggyógyítására nem áll rendelkezésünkre egyetlen kezelési mód sem, a cél a tüneti kezeléssel a beteg lehető legjobb állapotának elérése és stabilizálása. Hasonlóan határozza meg a célt a T2T „D" pontja. A gyulladás gátlásával a strukturális károsodások (syndesmophyták kialakulása) is megelőzhetők. Ezért emeli ki a T2T ajánlása külön is a gyulladás csökkentésének fontosságát. A betegség aktivitása szoros összefüggést mutat a beteg életminőségének romlásával, az inaktív/remisszióban levő betegek életminősége jobb, mint az aktív betegségben szenvedőké [11].

Ajánlás 5
Az axSpA és a nr-axSpA optimális kezelése a nem gyógyszeres és a gyógyszeres kezelési lehetőségek kombinációjából szükséges, hogy álljon. (A)
Szemben a rheumatoid arthritisszel (RA), az axSpA-ban jelentős szerepe van a nem gyógyszeres kezelésnek, amit a modern gyógyszeres terápiák sem tesznek feleslegessé (lásd még a 6. és 19. Ajánlásokat). Az ACR/SPARTAN-ajánlás külön is részletezi a nem gyógyszeres kezeléseket (14-16, 20, 23 pontok).

Ajánlás 6
Az axSpA és a nr-axSpA kezelésének célja a lehető legjobb ellátás, amelynek a beteg és az orvos közös döntésén kell alapulnia. (D)
Az ajánlás a „lehető legjobb ellátást" jelöli meg célnak, amit a helyi adottságoknak megfelelően kell értelmezni. Krónikus betegségben kiemelten fontos a beteg részvétele a gyógyításban, illetve a gyógyítás céljának meghatározásában, ide értve a lehetőségek számbavételét, a cél eléréséhez szükséges időt. A T2T „A" pontja hasonlóan fogalmaz, s a 11. pont ezt részletezi.

Ajánlás 7
Az axSpA és a nr-axSpA kezelése jelentős egyéni, társadalmi, orvosi költségekkel jár, a reumatológusnak mindezeket a kezelés során figyelembe kell vennie. (D)
A beteg szempontjain kívül más szereplő érdeke nem írhatja felül a 4. pontban leszögezett „lehető legjobb ellátás" elvét. Ugyanakkor a reumatológus azonos hatású, de eltérő költséggel járó kezelések közül - a beteggel egyetértve - indokolt, hogy a kevesebb társadalmi költséggel járó kezelést válassza. A reumatológusok társadalmi felelősségvállalásának jeleként a RA és az arthritis psoriatica EULAR-ajánlása is hasonlóan fogalmaz [12, 13].

Specifikus ajánlások

Ajánlás 8
Az axSpA-ban és a nr-axSpA-ban szenvedő beteg kezelése egyénre adaptált, ami a betegség aktuális tünetein és elváltozásain (axiális, perifériás, extra-articuláris tünetek) ajánlott alapulnia, valamint az adott beteg jellemzőin, ide értve a komorbiditásokat és a pszichoszociális tényezőket. (D)
Heterogén klinikai tünetekkel járó betegségben fontos hangsúlyozni az egyénre szabott kezelés jelentőségét. Különösen fontos ezt figyelembe venni a randomizált, kettősvak, multicentrikus vizsgálatok eredményeinek értékeléskor, mivel ott átlagokról van szó, és nem egyénekről. A kezelőorvos feladata, hogy ezeket az adatokat az adott egyénre szabottan alkalmazza. A T2T-ajánlás 2-es és 8-as pontjai ugyanezt a gondolatot fogalmazzák meg. Mivel a spondylarthritisek leggyakoribb extraarticularis manifesztációja az iridocyclitis. Az ax-Spa diagnózisakor a beteget tanácsos felvilágosítani a szemgyulladás társulásának lehetőségéről, tekintve, hogy annak kezelését a lehető legkorábban indokolt megkezdeni.

Ajánlás 9
Az axSpA és a nr-axSpA-beteg ellenőrzésékor ajánlott a beteg által szolgáltatott adatok, a klinikai tünetek, a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok elvégzése, mindegyiket megfelelő értékelő eszközzel a klinikai képnek megfelelően. (D)
A beteg állapotának ellenőrzésére szolgáló eszközökkel kapcsolatban az ajánlás nem foglal állást. A beteg által szolgáltatott adatokon túlmenően az ASDAS a CRP-t (vagy vértestsüllyedést) is tartalmazza, és így jobban tükrözi a betegség aktivitását, mint a BASDAI [14]. Nem foglal állást az aktivitási mérőeszközben az ACR/SPARTAN-ajánlás 21. pontja, azonban a CRP vagy a vértestsüllyedés mérését ajánlja (22. pont).

A betegség progressziójának ellenőrzésében szűk szerepe van az MR-, illetve röntgen-vizsgálatnak, ahogy erre a T2T-állásfoglalás 9. pontja is utal. A röntgen-vizsgálatnak helye van a syndesmophyták kimutatásában, mivel

ezek jelenléte rosszabb prognózisra utal. A diagnosztikában mindkettő hasznos, illetve elengedhetetlen eszköz. Hasonlóan fogalmaz a T2T-irányelv 5. pontja, azzal kiegészítve a 6. pontban, hogy az extra-articuláris tüneteket is mérni kell megfelelő eszköz segítségével. A 7. pontban egyértelműen állást foglalnak: axSpA esetében az ASDAS (1. táblázat), arthritis psoriaticában a DAPSA és az MDA alkalmazása mellett (2-3. táblázat) [15, 16].
Megjegyzendő, hogy egyetlen ajánlás sem tartalmaz utalást

- a csontscintigraphiára, amit sugárterhelése és alacsony specificitása,
- a CT-re, amit sugárterhelése,
- az MR-re, amit költségessége miatt nem alkalmaznak.

Az ultrahangvizsgálat diagnosztikai alkalmazását (synovitis, enthesitis) a megítélés standardizálásáig hasznossága ellenére is csak korlátozottan ajánlja egy másik EULAR-ajánlás [17].

1. táblázat: Az ASDAS (Ankylosing Spondylitis Activity Index) [14, 15].

Az ASDAS kérdései	
1. Hátfájás (BASDAI 2. kérdése) (0-10)	
2. A beteg globális véleménye állapotáról (0-10)	
3. Perifériás izületi fájdalom/gyulladás (BASDAI 3. kérdés) (0-10)	
4. Reggeli gerincmerevség tartama (BASDAI 6. kérdés) (0-10)	
5. CRP mg/l vagy vérsejtsüllyedés (We)	
Az ASDAS kiszámítása	
CRP=0,12x(1)+0,06x(4)+0,11x(2)+0,07x(3)+0,58xln(CRP-1)~ We=0,08x(1)+0,07x(4)+0,11x(2)+0,09x(3)+0,29xVWe	
Az ASDAS értékelése	
1,3	Inaktív betegség
1,4-2,0	Enyhe betegségaktivitás
2,1-3,5	Erős betegségaktivitás
>3,5	Nagyon erős betegségaktivitás

Ajánlás10
Ajánlott a kezelést előre meghatározott cél szerint vezetni. (D)
A RA-hez hasonlóan a betegség hosszas kezelését - a beteggel egyeztetett - meghatározott cél szerint kell irányítani.
A T2T-ajánlás alapjában véve ennek a célnak a meghatározását célozta meg, első változatában jórészt a szakértői véleményekre alapozva, de a 2017-es megújítás már tartalmazza az elv alkalmazásának tudományos bizonyítékait. A T2T-ajánlás 1. pontja meghatározza, hogy a cél a remisszió/ inaktív betegség, alternatív cél (2. pont) az alacsony/minimális betegségaktivitás. A 3. pont meghatározza, hogy a remisszió/inaktív betegség a klinikai és laboratóriumi elváltozások hiánya. A 7. pontban megadják konkrétan azt az eszközt, ami alapján a remisszió kimondható: ez axSpA esetén az ASDAS, mely értékének 1,3 alatt kell lenni (2. táblázat), arthritis psoriaticában az MDA (3. táblázat).

2. táblázat: A DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [15].

1. Nyomásra érzékeny ízületek száma (68)
2. Duzzadt ízületek száma (68)
3. A beteg globális véleménye állapotáról (VAS) (0-10)
4. A beteg által jelzett fájdalom (VAS) (0-10)
5. CRP
DAPSA: 1+2+3+4+5

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegnek akkor minimális a betegségaktivitása, ha az alábbi 7 kritérium közül legalább 5-nek megfelel:

3. táblázat: A Minimal Disease Activity (MDA) [16].

1. Nyomásra érzékeny ízületek száma: < 1
2. Duzzadt ízületek száma: < 1

3. PASI < 1 vagy BSA < 3
4. A beteg által jelzett fájdalom (VAS): < 15
5. A beteg által jelzett általános állapot: < 20
6. HAQ: < 1
7. Nyomásra érzékeny íntapadási helyek száma (enthesitis): < 1

Ajánlás 11
Javasolt a beteget felvilágosítani az axSpA-ról illetve a nr-axSpA-ról, és biztatni kell a rendszeres tornára. (B)
A gyógytornász feladata az axSpA kezelése során: anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat, különös hangsúllyal a mozgásparaméterekre, a kezelés részleteire az aktív ellátás, rehabilitáció, gondozás, otthoni szakápolás során [4]. Az ACR/ SPARTAN-ajánlás külön is részletezi a fizioterápiát. Az axSpA kezelésében aktív és inaktív betegség esetén egyaránt javasolt a rendszeres torna (23. pont), aktív SpA-ban javasolt a fizioterápia (14. pont), ezen belül az aktív kezelések (gyógytorna), szemben a passzív kezelési módokkal (pl.: masszázs) (15. pont), valamint a víz alatti tornával szemben preferált a szárazon végzett gyógytorna (16. pont) [19, 20]. A fizioterápia inaktív axSpA-ban is javasolt (20. pont).

Ajánlás 12
Javasolt a dohányzás elhagyását tanácsolni. (B)
Számos bizonyíték gyűlt össze, amelyek szerint a dohányzás a gerincbetegség lefolyását gyorsítja, azaz rontja a strukturális elváltozásokat, ezen keresztül a betegek életminőségét [18].

Ajánlás 13
Ajánlott a fizioterápia alkalmazásának megfontolása. (D)
A fizioterápia hatásosságát ax-SPA-ban kevés megfelelő minőségű vizsgálat igazolta. A fizioterápia hazai eszköztárával kapcsolatban az angolszász országokban meglehetősen kevés tapasztalat gyűlt össze és emiatt alternatív kezelési módként, meglehetős szkepticizmussal alkalmazzák. A fizioterápia eszközrendszerébe beletartozik a gyógytornán kívül (lásd Ajánlás11) az elektroterápia, a fototerápia, a termoterápia, a hidroterápia, a balneoterápia, a klimaterápia, inhaláció és dietoterápia.

Ajánlás 14
Ha a betegnek fájdalma és merevségérzése van, szükséges első választásként maximális dózisban nem szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID) alkalmazni, figyelembe véve a kockázat/hasznot. Hatásosság szempontjából az egyes NSAID készítmények között lényeges különbség nincs. Ha a beteg jól reagált a NSAID-ra, de még panasza volna, a folyamatos adagolás támogatott [26]. (A)
A különböző irányelvekben egyetértés van abban, hogy a gyógyszeres kezelés alapja a NSAID-ok alkalmazása. A betegek 35%-a ASAS részleges remisszióba kerül NSAID-kezelés hatására [21]. Fontos, hogy a tartós, hosszan tartó adagolásra tekintettel a kockázatokat (gyomor-bél, kardiovaszkuláris) alaposan mérlegeljük és az adott szert az előírt maximális dózisban alkalmazzuk. Az ACR/SPARTAN-ajánlás aktív betegségben határozottan a NSAID-ok adását javasolja (1. pont), hangsúlyozva, hogy nincs preferált NSAID (3. pont). Hasonlóan nincs olyan NSAID, ami kiemelten ajánlható gyulladásos bélbetegségben, mindegyiknek egyforma a kockázata a bélbetegség tüneteinek súlyosbításában (5. pont).
Vita tárgya a NSAID-ok folyamatos vagy szükség szerinti adása. Ismételt vizsgálatok e tárgyban ellentmondó eredményre vezettek [22]. Úgy tűnik, hogy a folyamatos NSAID-adás strukturális gátló hatása csak magas CRP-szint és maximális dózis esetén érvényesül [23]. Ezért az állásfoglalás az ACR/ SPARTAN-ajánlásával (12. pont) egyetértésben, inaktív betegségben a szükség szerinti adagolás mellett foglal állást, ugyanakkor az amerikai ajánlás aktív betegség esetén csak feltételesen javasolja a folyamatos adagolást (2. pont).

Ajánlás 15
Analgetikum, például paracetamol és opioidszerű gyógyszerek javasoltak, ha az előző kezelés sikertelen, kontraindikált és/vagy intolerancia lépett fel. (B)
Ez olyan szakértői ajánlás, amit klinikai vizsgálat nem támaszt alá. Ennek ellenére az összes ajánlás közül ebben volt a legalacsonyabb az egyetértés szintje (1. táblázat). Az ACR/SPARTAN-ajánlás említést sem tesz erről a kezelési lehetőségről.

Ajánlás 16
Javasolt lokális glukokortikoid-injekció megfontolása a helyi gyulladásokra. Axiális betegségben szenvedő beteg ne kapjon hosszú távon szisztémás glukokortikoid-kezelést. (B)
Az ajánlás nem foglal állást konkrét lokális glukokortikoid készítmény mellett. A lokális injekciónak az enthesitisek és a perifériás arthritis kezelésében van helye. Az ACR/SPARTAN-ajánlás feltételesen ajánlja (kellő

bizonyíték hiányában) ugyanezt (12-13. pontok), és ehhez hozzáteszi külön pontban az izolált, panaszt okozó sacroileitist is (11. pont).
A szisztémás glukokortikoid-kezelést az előző ajánlás egyértelműen ellenezte, a jelen verzió csak a hosszú távú kezelést nem javasolja, mivel egy vizsgálat rövidtávon hatékonyságot mutatott ki [24]. Az ACR/SPARTAN-ajánlás határozottan ellenez bármiféle glukokortikoid-kezelést (7. pont). Ugyanakkor speciális esetben, recidiváló iritis jelentkezésekor az amerikai ajánlás kellő információk birtokában levő beteg esetében az otthoni glukokortikoid-szemcsepp azonnali alkalmazását javasolja, még mielőtt szemészorvoshoz jutna a beteg (28. pont).

Ajánlás 17
Tisztán axiális tünetekkel járó betegséget általában nem javasolt betegségmódosító szerekkel kezelni, szulfaszalazin megfontolandó perifériás arthritisben. (B)
Az előző verzió kategorikus ellenzésével szemben jelen ajánlás „általában" nem javasolja a betegségmódosító szerek alkalmazását, mivel számos vizsgálat igazolta hatástalanságukat/mérsékelt hatásukat az axSpA-re. Ennek ellenére előfordulhat olyan helyzet, amikor más kezelés kontraindikált vagy hatástalan és ilyenkor - noha ellentmond a lehető legjobb kezelés elvének - mégis alkalmazható ez a kezelés, hangsúlyozottan a beteggel egyetértésben (4. általános elv). Az ACR/SPARTAN-ajánlás feltételesen javasolja ezt a kezelést NSAID-hatástalanság (4. pont), illetve TNF-α-gátló-kezelés ellenjavallata esetén (7. pont).

Ajánlás 18
Biológiai terápia szükséges azoknál a betegeknél, akiknek a hagyományos kezelés ellenére is tartósan aktív a betegsége, jelen gyakorlat szerint TNF-α-gátló vagy ellenjavallat esetén IL-17 gátlókezelést indítunk [25]. (A)
Jelen verzió egyesíti a két előző ASAS-ajánlást (általános kezelési elven, illetve a biológiai terápia) az axSpA kezeléséről, és külön ábrán foglalja össze az axSpA biológiai terápiájának feltételeit 5 lépcsőben (4. táblázat). Valamennyi ajánlás egyetért abban, hogy biológiai terápiát csak olyan beteg kapjon, akinek a hagyományos kezelés ellenére aktív a betegsége (ACR/ SPARTAN 5. pont).

4. táblázat: A biológiai terápia indikációjának felállítása

1. lépés: Az axSpA vagy a nr-axSpA diagnózisának felállítása a teljes klinikai kép alapján. Az ajánlás ugyan az ASAS klasszifikációs kritériumokat tekinti a diagnózis alapjának, de a klinikus szabadságát nem korlátozza, ha netán nem felelne meg ezen kritériumoknak. A hazai - már hatályát vesztett - finanszírozási protokoll a mára már kifejezetten túlhaladottnak tekintett - New York-i kritériumokat tekinti a diagnózis feltételének.
2. lépés: A magas CRP-szint és/vagy pozitív MR- és/vagy pozitív röntgen-eredmények a nem radiológiai axSpA kezelhetősége érdekében került ide. A nem radiológiai axSpA biológiai terápiájában a gyógyszerek alkalmazási előirata is tartalmazza ezt a kitételt (az infliximab és az IL-17-gátlók nem radiológiai axSpA-ban - ez irányú vizsgálat híján - nem indikáltak). Azaz nem radiológiai SpA esetében a gyulladásos aktivitás megléte is szükséges. A biológiai terápia a gyulladásos aktivitásban jóval hatásosabb.
3. lépés: A hagyományos kezelés ellenére aktív betegség. Legalább 2 NSAID alkalmazását javasolja maximális dózisban, hatástalanság esetén összesen 1 hónapig. A magyar finanszírozási protokoll változatlanul a 2 hónapos kezelési időt követeli meg. Dominálóan perifériás SpA esetében a szulfaszalazin az egyetlen szer, amire az ajánlás kitér azzal, hogy legalább 3 g/die dózisban legalább 3 hónapos kezelés szükséges a hatás megítélésre. Dominálóan enthesitis esetében egyetlen lokális injekció sikertelensége esetén javasolt a biológiai terápia.
4. lépés: Az ajánlás a BASDAI 40, illetve ASDAS 2,1 szint felett tekinti aktívnak a betegséget. Mivel az ASDAS a CRP-t is tartalmazza, aminek magas szintje a biológiai terápia eredményességének prognosztikai tényezője, ezért ennek használata javasolt.
5. lépés: A kezelő reumatológus véleménye arról, hogy az adott betegnél várható-e a biológiai terápiától jelentős javulás, s a kezelés kockázata nem haladja-e meg az esetleges hasznot. Ennél a pontnál kell figyelembe venni a kezelés kontraindikációit (lásd az alkalmazási előiratokat), a betegcompliance-t, az előző kezelések sikertelenségét.

A biológiai terápia folytatásának feltételei:

- Legalább 12 hetes kezelés után ítélendő meg a hatásosság.
- ASDAS-javulás >1,1 vagy BASDAI (0-10) javulás > 2.
- A reumatológus pozitív véleménye a kezelés folytatásáról.

A biológiai terápiás szerek (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab, ixekizumab) közt nem tesz különbséget az ajánlás, sőt a jelen megfogalmazás szerint valamennyi biológiai terápia alkalmazható első vonalban (NSAID-sikertelenség után is aktív betegség esetén) (ACR/ SPARTAN 6. pont) [27, 27a].
Bizonyos esetekben (gyulladásos bélbetegség, recidiváló iritis) azonban az ACR/SPARTAN nem ajánlja az etanerceptet, szemben a monoklonális antitestekkel (29, 31. pont). Ugyanezen ajánlás - ellentétben a betegséget egységesen kezelő ASAS- EULAR-ajánlással - külön javasolja, hogy a nem radiológiai axSpA kezelésben csak feltételesen ajánlott a TNF- α -gátló adása (38. pont).

Ajánlás 19
Ha a TNF-α-gátlóval a kezelés sikertelen, inkább javasolt az átváltás secukinumabra vagy ixekizumabra, semmint egy másik TNF-α-gátlóra. (B)
Az eddigiekben, ha egy TNF-α-gátló hatástalan volt, az előző ajánlás másik vagy akár harmadik TNF-α-gátlóra történő átváltást javasolt. Ugyanezt javasolja az ACR/SPARTAN, mivel elkészülte esetén még IL-17-gátló nem volt forgalomban (8. pontjuk). Az ajánlás 9. pontja csak az akkor forgalomban levő biológiai szerekre (IL-1 -gátló, IL-6-gátló, kostimuláció gátló) vonatkozik.
Az IL-17-gátló hatásossága axSpA-ban [27, 27a] felveti az első TNF-α-gátló után a más hatásmechanizmusú szer alkalmazásának elvi alapjait. Ugyanakkor olyan vizsgálat nem volt, ami bebizonyítaná, hogy az első TNF-α-gátló hatástalansága esetén érdemesebb IL-17-gátlóra váltani, mint másik TNF-α-gátlóra. Szintén nincs arra sem vizsgálat, hogy amennyiben IL-17- gátló az első biológiai szer, annak sikertelensége esetén érdemes-e átváltani TNF-α-gátlóra.

Ajánlás 20
Biológiai terápia sikertelensége esetén ajánlott a célzott terápia t(DMARD) alkalmazása [27b]. (C)
A JAK gátlószerek alkalmazása nem szerepel a nemzetközi ajánlásokban. Az engedélyezés alapjául szolgáló vizsgálatban a készítményt első vonalbeli szerként alkalmazták (tofacitinib, upadacitinib) Ugyanakkor a készítménnyel kapcsolatban sem stratégiai vizsgálat nem történt, sem kellő tapasztalat még nem gyűlt össze a TNF illetve IL-17 gátlókhoz képest [27b, 27f].

Ajánlás 21
A biohasonló készítmények az innovatív készítményekkel azonos hatékonyságúak és mellékhatásprofiljuk is azonos, ezért a 6. és 7. ajánlást figyelembe véve ajánlott a váltást felajánlani. (C)
A nemzetközi ajánlások egyelőre a biohasonló készítmények alkalmazásáról, és helyéről a terápiában egyelőre nem szólnak. A 2019-es amerikai ajánlás kategorikusan elutasítja az innovatív szerről a biohasonló készítményre való átállítást [26]. Ugyanakkor a publikált vizsgálatokban nem észleltek az innovatív szerekhez képest gyengébb hatékonyságot vagy gyakoribb esetleg váratlan mellékhatást [27c, 27d, 27e].

Ajánlás 22
Ha a beteg tartósan remisszióban van, a biológiai terápia dózisának csökkentése ajánlott. (C)
A biológiai terápia sikerességének és kiterjedt alkalmazásának köszönhető ez az új ajánlás. Az ajánlás gyakorlati kivitelezése, hogy előbb az esetleges NSAID, illetve betegségmódosító terápiás szert hagyjuk el (ACR/SPARTAN ajánlás 18 és 19. pontja), majd a biológiai terápiás szer adásának intervallumát növeljük, rendkívül óvatosan [28]. Ez a stratégia sem alapul szilárd tudományos alapon, de a másik lehetséges stratégia, a dóziscsökkentés ellen több érv szól.
Az intervallum növelésének mértékére (ami biologikumonként változó, az adagolás gyakoriságától függően) nincs ajánlás, ezt a klinikusra bízza az ajánlás, annak szem előtt tartásával, hogy az elért remissziót fenn kell tartani (T2T-ajánlás 10. pontja).

Ajánlás 23
Csípőprotézis-műtét ajánlott azoknál a betegeknél, akiknek kezeléssel dacoló fájdalmuk és radiológiailag kimutatott elváltozásai vannak, életkoruktól függetlenül. A gerinc korrekciós osteotomiája - erre felkészült centrumokban - súlyos gerincdeformitás esetén megfontolandó. (C)
Az ajánlásból kiemelendő, hogy a csípőprotézisműtét életkortól függetlenül indokolt [29]. Az amerikai ajánlás is határozottan javasolja a műtétet (ajánlásuk 25. pontja). A gerinc-osteotomiát viszont az amerikai ajánlás

feltételesen (kevés bizonyíték) nem javasolja (ajánlásuk 26. pontja), az ASAS-EULAR-ajánlás is kiemeli, hogy ezt a műtétet csak erre specializált centrumokban javasolt elvégezni [30].

Ajánlás 24
Ajánlott, ha a betegség lefolyása során hirtelen változás történik, ami nem a gyulladás következménye, a gerinc fraktúrája felvethető és megfelelő módon - ide értve a képalkotó eljárásokat - kivizsgálandó. (D)
Alapjában véve diagnosztikus ajánlásról van szó. Felhívja a figyelmet arra, hogy a hirtelen kialakult állapotromlásban, amit az esetek egy részében nem meglepő módon a gyulladásos markerek emelkedése nem kísér, gondoljunk a merev gerinc esetleges törésére is [31]. Ennek igazolására (kizárására) a hagyományos röntgen mellett más képalkotó eljárásokat is igénybe kell venni, tapasztalt gerincsebész véleményének kikérésével.

Megbeszélés

Az ASAS-EULAR-irányelv annak a 2016-es irányelvnek átdolgozása, amely a 2018-ben megjelent hazai egészségügyi szakmai irányelv alapjául szolgált [1a]. Jelen egészségügyi szakmai irányelv a 2019-es amerikai felfrissített irányelvet is figyelembe veszi és kiegészíti – hazai szakértők véleményezése alapján – a kezelésben azóta felmerült kérdéseket [26].
A nemzetközi irányelvekben a kezelést megelőző vizsgálatok, melyek az ellenjavallatokat kizárják (infekció, demyleinizációs betegség, NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség, tbc, hepatitis B/C fertőzés, rosszindulatú daganatos betegség, várandósság, szoptatás) nem szerepelnek, mivel ezek az adott gyógyszer alkalmazási előiratában rögzítettek és adott esetben ez az irányadó. A vakcináció tekintetében a 3-4-10. pont az EULAR-ajánlásra hivatkozik [32] és változatlanul irányadónak tekintendő. Az egészségügyi szakmai irányelv 3, 4 és 11 pontjai, amely az elektív műtétek körül végzett biológiai terápiával foglalkozik, más irányelvben nem szerepel, az akkor leírtak ma is érvényes szakmai álláspontot jelentenek.
A beteg ellenőrzését a hazai egészségügyi szakmai irányelv konkrétan szabta meg, a nemzetközi irányelvek ezt a kezelőorvos kompetenciájába tartozónak tartják (lásd az Ajánlás1). Elmondható, hogy a biológiai terápia feltételrendszere (arthritis centrum) annyiban változott, hogy a kezelőorvos gyógyítási szabadságát a tételes finanszírozás és 1-3 hónapra kiosztott, centrumra szabott kvóták tovább szűkítették, ami ellentmond (az általános irányelv 4. pontja: „lehető legjobb kezelés”, illetve az Ajánlás1: „egyénre szabottan”) az egészségügyi szakmai irányelvekben megfogalmazott szakmai előírásoknak.
A magyar klinikai gyakorlatban a célértékre történő kezelés érdekében még sokat kell tenni. A szakorvosi kapacitás függvényében a betegek szoros ellenőrzése és a terápia módosítása is szükséges lenne a korai, aktív betegség esetében. A nem gyógyszeres, valamint a gyógyszeres (NSAID, biológiai szerek) kezelés, illetve a műtéti kezelés (csípő-TEP, gerinckorrekciós osteotomia) hazánkban rendelkezésre állnak, az ajánlások mérlegelésével a kezelőorvosnak élnie kell ezekkel az eszközökkel.
Hagyományos kezelési eljárásokra refrakter axSpA kezelésében forradalmi áttörést eredményezett a biológiai terápia, azaz a TNF-α-gátlók alkalmazása. Ahogy az ajánlás is leírja, az első TNF-α-gátló sikertelensége esetén megkísérelhető azonos, de inkább más hatásmechanizmusú szer alkalmazása siker reményében [27, 27a, 27b, 27c, 27d, 27e, 33]. Éppen ezért fontos, hogy a TNF-α-gátlók teljes választéka a klinikus rendelkezésére álljon. Valamint azért, hogy a komorbiditásokban (colitis ulcerosa, Crohn- betegség, psoriasis, iritis) is hatékony készítmények közül tudjon választani. Az új támadáspontú szerek (IL-17 gátlás) remélhetőleg csökkentik - ha a hozzáférés megoldódik - azon betegek számát, akiknél biológiai terápiával sem tudunk célértéket: remissziót elérni.
A biohasonló szerek azonos értékűek az originátorral, amit a hatósági eljárás (klinikai kutatásokra alapozva) igazol, ezért elfogadható az a korlátozás, hogy a két azonos értékű szer közül a kezelőorvos az olcsóbbat válassza (az általános elvek 5. pontja). Ugyanakkor kellő tapasztalat hiányában egyetlen ajánlás sem javasolja az originátorról történő váltást a biohasonlóra, azért, mert társadalmi hasznossága ellenére, az adott betegnek ebből semmiféle előnye nem származik (általános ajánlások 4. pontja).
Az akut gyulladást követően fennmaradó problémák (gerincmozgás beszűkülése, törzsizomzat gyengesége, a fájdalom), funkciózavarok miatt, az ismétlődő schubok során kialakult pszichés terhelés kezelése érdekében szükség lehet a rehabilitációs ellátás indikálására is. A rehabilitáció lehet elsőbbségi, amikor az aktív reumatológia osztályról kerül áthelyezésre egy shubot követően kialakult funkciózavar kezelése céljából, lehet programozható a betegség nyugalmi fázisában**.**
Az axiális spondyloarthritisek patomechanizmusának még számos részlete vár felismerésre, nem említve azt, hogy a betegség okát sem ismerjük. Az ezeken a területeken folyó alapkutatások segíthetik elő a jövőben az axSpA betegek jobb kezelését, meggyógyítását. Addig is, amíg a tudomány előbbre lép ezen a területen, a gyakorló orvosra az a feladat hárul, hogy betegének érdekét szem előtt tartva az orvostudomány legújabb, bizonyított eredményeit felhasználva gyógyítson. Ezeket az eredményeket összegezi jelen ajánlásunk is.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1.Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

- Reumatológus szakemberek az egészségügyi szakmai irányelv alapján a komorbiditások és a gyógytorna kivételével végezhetik a betegek kezelését. A biológiai terápia felírására a centrumhálózati szakorvos jogosult.
- Szemész szakorvos feladata az iritis kezelésének irányítása.
- Gasztroenterológus szakorvos feladata a Crohn betegség/colitis ulcerosa kezelése és a NSAID kezelés kapcsán felmerülő kérdések véleményezése.
- Bőrgyógyász szakorvosa a psoriasis kezelése.
- Ortopéd-traumatológus szakorvos feladata a csípőízület és a gerinc műtéti indikációja, elvégzése és az utókezelés irányítása.
- Gyógytornász feladata a beteg állapotának felmérésén alapuló gyógytorna betanítása és életmódi tanácsok megadása.
- Háziorvos feladata a reumatológus irányításával a beteg gondozása, a komorbiditások gyanújának felvetése, a gyógyszeres terápia monitorizálásában való közreműködés.
- Rehabilitációs szakorvos feladata a beteg funkcionális állapotának felmérése után, a kialakult funkciózavarok, önellátási képesség javítása, ha szükséges a csípőízületi és gerincműtétet követően a rehabilitáció menedzselése, melyhez az önellátást, mobilitást segítő eszközökkel való ellátás, a szociális ügyintézés egyaránt beletartozhat.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az axiális spondyloarthritis gyanúja esetén (háziorvos, komorbiditásokat kezelő szakorvosok) a beteg reumatológiai ellátórendszerbe irányítandó.
Olyan beteg esetében, aki nem áll reumatológiai gondozásban, illetve kezelése nem előre meghatározott cél szerint történik és állapota romlik, a reumatológiai ellátórendszerbe irányítandó.
Speciális tárgyi feltételeket az ellátás nem igényel, a biológiai terápia elvégzése az arthritis centrumok minimum feltételei között történhet.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A betegek tájékoztatását segíti az ASAS/EULAR ajánlás – folyamatban levő – betegeknek szóló változatának majdani terjesztése.
A betegek számára a fenti általános elvek ismeretén túlmenően szükséges a gyógytorna, az NSAID fogyasztás és a biológiai terápia egyénre szabott ismerete, ezt részben az ajánlásban előírt betegtájékoztatás részben az elkészítendő ismeretterjesztő írásos anyagok révén lehet elérni.
Az ellátottak egészségügyi tájékozottságát a betegek önsegítő klubja szakértői támogatásban segíti [34].

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Az egészségügyi szakmai irányelv nem tartalmaz betegtájékoztató anyagot.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Az egészségügyi szakmai irányelv nem tartalmaz kérdőíveket, adatlapokat.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Az ASDAS (Ankylosing Spondylitis Activity Index) [14, 15].
2. táblázat: A DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [15].
3. táblázat: A Minimal Disease Activity (MDA) [16].
4. táblázat: A biológiai terápia indikációjának felállítása.

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

1.5. Egyéb dokumentumok

1. melléklet: Az ACR/SPARTAN 2015-ös ajánlása a SpA és a nem radiológiai SpA kezelésére.

2. melléklet: A spondyloarthritisek kezelése a célérték alapján - a 2017-es megújítás szerint.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok (szakrendelés, fekvőbetegosztály):

Ajánlás 1
A betegség gyanújára kell gondolni minden 45 éves kor előtt kezdődő, legalább 3 hónapja tartó derékfájdalom, amennyiben egyértelmű ok (trauma, daganat, porckorongsérv) nem igazolható. (B)
INDIKÁTOR: A frissen diagnosztizált betegek panaszainak tartama években.

Ajánlás 2
A betegség gyanúja igazolására az alábbi eljárásokat, tüneteket javasolt figyelembe venni:
- képalkotó eljárással vagy
- HLA B27 tipizálással és
- klinikai tünettel. (A)

INDIKÁTOR: A frissen diagnosztizált betegeknél elvégzett MR illetve HLA B 27 vizsgálatok %-a.

Ajánlás 3
Az axSpA és a nr-axSpA potenciálisan súlyos betegség különböző tünetekkel, ami általában multidiszciplináris kezelésre szorul, ennek koordinátora a reumatológus. A betegség potenciális súlyossága miatt indokolt, hogy valamennyi axSpA-ban szenvedő beteget reumatológus vizsgáljon meg. (D)
INDIKÁTOR: Egy adott időszakban valamennyi axSpA-ban szenvedő beteg közül hányat vizsgált meg reumatológus?

Ajánlás 6
Az axSpA és a nr-axSpA kezelésének célja a lehető legjobb ellátás, amelynek a beteg és az orvos közös döntésén kell alapulnia. (D)
INDIKÁTOR: A betegek hány százalékánál van dokumentálva a közös döntés.

Ajánlás 9
Az axSpA és a nr-axSpA -beteg ellenőrzésébe ajánlott a beteg által szolgáltatott adatok, a klinikai tünetek, a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok elvégzése, mindegyiket megfelelő értékelő eszközzel a klinikai képnek megfelelően. (D)
INDIKÁTOR: A beteg vizsgálata során hány százalékban dokumentált az aktivitás objektív megítélése.

Ajánlás 12
Javasolt a dohányzás elhagyását tanácsolni. (B)
INDIKÁTOR: a dohányzó betegeknek hány százalékban javasolták az elhagyását?

Ajánlás 13
Ajánlott a fizioterápia alkalmazásának megfontolása. (D)
INDIKÁTOR: a betegek hány százaléka kapott fizioterápiát egy adott évben?

Ajánlás 14
Ha a betegnek fájdalma és merevségérzése van, szükséges első választásként maximális dózisban nem szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID) alkalmazni, figyelembe véve a kockázat/hasznot. Hatásosság szempontjából az egyes NSAID készítmények között lényeges különbség nincs. Ha a beteg jól reagált a NSAID-ra, de még panasza volna, a folyamatos adagolás támogatott [26]. (A)
INDIKÁTOR:
a.) A betegek hány százaléka kapott betegsége kezdetén legalább egy NDSAID-et?
b.) A betegek hány százaléka kap tartósan NSAID készítményt?

Ajánlás 15
Analgetikum, például paracetamol és opioidszerű gyógyszerek javasoltak, ha az előző kezelés sikertelen, kontraindikált és/vagy intolerancia lépett fel. (B)
INDIKÁTOR: Opioidszerű készítményt tartósan szedők aránya.

Ajánlás 16
Javasolt lokális glukokortikoid-injekció megfontolása a helyi gyulladásokra. Axiális betegségben szenvedő beteg ne kapjon hosszú távon szisztémás glukokortikoid-kezelést. (B)
INDIKÁTOR: Tartósan szisztémás glukokortikoid kezelésen levő betegek aránya.

Ajánlás 18
Biológiai terápia szükséges azoknál a betegeknél, akiknek a hagyományos kezelés ellenére is tartósan aktív a betegsége, jelen gyakorlat szerint TNF-a-gátló vagy ellenjavallat esetén IL-17 gátlókezelést indítunk [25]. (A)
INDIKÁTOR: A magas aktívitású betegek közül hányan részesülnek biológiai/célzott terápiában.

Ajánlás 20
Biológiai terápia sikertelensége esetén ajánlott a célzott terápia t(DMARD) alkalmazása [27b]. (C)
INDIKÁTOR: Sikertelen bDMARD kezeltek hány százaléka kap tDMARD kezelést?

Ajánlás 22
Ha a beteg tartósan remisszióban van, a biológiai terápia dózisának csökkentése ajánlott. (C)
INDIKÁTOR: A legalább fél éve remisszióban levő biológiai/célzott DMARD kezelésen levők hány százalékánál kísérelték meg a kezelés intenzitásának csökkentését?

Ajánlás 23
Csípőprotézis-műtét ajánlott azoknál a betegeknél, akiknek kezeléssel dacoló fájdalmuk és radiológiailag kimutatott elváltozásai vannak, életkoruktól függetlenül. A gerinc korrekciós osteotomiája - erre felkészült centrumokban - súlyos gerincdeformitás esetén megfontolandó. (C)
INDIKÁTOR:
- A betegek hány százaléka kapott csípő TEPP-et?
- A betegek hány százalékánál történt gerinc korrekciós műtét?

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata lehet tervezett vagy soron kívüli, annak mértékét a felmerülő változás jellege határozza meg. Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, de indokolt esetben ennél hamarabb.
A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Reumatológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket.
Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

[1.] 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, 978-991.

[1a.] Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: Az axiális spondyloarthritisek kezeléséről Eü.Közlöny 2018. 8.szám.

[1b.] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The Oxford, 2009. Levels of Evidence (updated in 2012). http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

[2.] Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: Az arthritisek kezelése szintetikus és betegségmódosító gyógyszerekkel Magy Reumatol 2011,52, 12-27.

[3.] A spondylitis ankylopoetica diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet, 13. melléklet.

[4.] Ápolási Szakmai Kollégium és a Magyar Gyógytornászok Társasága: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Spondylitis ankylopoetica fizioterápiás kezelése.

[5.] Regel, A., Sepriano, A., Baralaikos, X., et al.: Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systemic literature review informing the 2016 update of the

ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. RMD Open 2017;3e000397. doi:10.1136/rmdo- pen-2016-000397

[6.] Sepriano, A., Regel, A., van der Heijde, D., et al: Efficacy and safety of biological amd targeted-synthetic DMARDs: a systemic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. RMD Open 2017;3e000396. doi:10.1136/rmdopen-2016-000396

[7.] 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, 777-783.

[7a.] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X., et al: The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68;ii1-ii44

[8.] Ward MM., Deodhar A., Akl E.A., et al.: American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheum 2015 doi-10.1002/ ART.39298

[9.] Smolen JS, Schoels M, Braun J., et al.: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis 2017, 76, 1-15.

[10.] Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD., et al.: Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systemic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015, 74, 65-73.OCEBM Levels of Evidence Working Group. „The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index. aspx?o=5653

[11.] Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H., et al.: High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GErman SPondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis 2016, 75, 2114-2118.

[12.] Gossec L, Smolen JS, Ramino S., et al.: Europe- an League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016, 75, 499-510.

[13.] Machado P, Landewé R, Lie E., et al.: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improve- ment scores. Ann Rheum Dis 2011,70, 47-53.

[14.] Lukas, C., Landewé, R., Sieper, J., et al.: Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009, 68, 18-24.

[15.] Schoels M, Aletaha D, Funovits J., et al.: Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2010, 69, 1441-1447.

[16.] Coates LC, Fransen J, Helliwell PS.: Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis 2010, 69, 48-53.

[17.] Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L., et al.: EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis 2015, 74, 1327-1339.

[18.] Chung HY, Machado P, van der Heijde D., et al.: Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. Ann Rheum Dis 2012, 71,809-816.

[19.] Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L., et al.: Home- based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. Clin Rheumatol 2012, 31,91-97.

[20.] Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M., et al.: Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. Eur J Phys Rehabil Med 2009, 45, 449-457.

[21.] Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J., et al.: Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthris: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study. Part 1. Ann Rheum Dis 2014, 73, 101-107.

[22.] Siepe, J, Listing J, Poddubnyy D., et al.: Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). Ann Rheum Dis 2016, 75, 1438-1443.

[23.] Poddubnyy D, Rudwailet M, Haibel H., et al.: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Chort. Ann Rheum Dis 2012, 71, 1616-1622.

[24.] Haibel H, Fendler C, Listing, J., et al.: Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short- term trial. Ann Rheum Dis 2014, 73, 243-246.

[25.] Maxwell LJ, Zochling J, Boonen, A., et al.: THN- alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rec 2015, 4, CD005468.

[26.] Ward M, Deodhar A, Gensler L., 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 Care and Research 2019;71:1285-1299.

[27.] Baeten D, Baraliakos X, Braun J., et al.: Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013, 382, 9906, 1705-1713.

[27a.]Genovese MC, Mysler E, Tomita T., et al,: Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. Rheumatology (Oxford).2020, 59:3834-3844.

[27b.] van der Heijde D, Song IH, 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;394:2108-2117.

[27c.] Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J. et al: Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. J Intern Med 2019;285:653-669.

[27d.] Baji P, Péntek M, Szántó S et al.: Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis, Eur J Health Econ. 2014 May;15 Suppl 1(Suppl 1):S45-52.

[27e.] Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F. et al.: Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. Immunol Res. 2017;65:419-422.

[27f.] Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H. et al.: Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2021;80:1004-13.

[28.] Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J., et al.: Maintenance of biologic-free remission woth naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. Ann Rheum Dis 2014, 73, 108-113.

[29.] Van der Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P., et al.: Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and r3sk factors associated with hip replacement surgery. Rheumatology (Oxford) 2010, 49, 73-81.

[30.] Van Royen BJ, De Gast A.: Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. Ann Rheum Dis 1999, 58, 399-406.

[31.] Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC.: Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. Eur Spine J 2009, 18, 145-156.

[32.] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O., et al.: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2011,70, 571-575.

[33.] Gulyás K, Bodnár N, Nagy Z., et al.: Real-life experience with switching TNF-α inhibitors in ankylosing spondylitis. Eur J Health Econ 2014, 15, Suppl 1, S93-100.

[34.] https://www.bechterewes.hu/

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte az Egészségügyi Szakmai Kollégium (ESZK) Reumatológia Tagozata a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően az irányelvfejlesztői csoport kialakítása történt meg, valamint az összeférhetetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

A munkafolyamatok során alkalmazott kötelező dokumentáció: Témaválasztási javaslat, irányelvfejlesztő csoport összeállítása táblázatba, kapcsolattartó és helyettesének delegálása, egyéni összeférhetetlenségi nyilatkozatok és azok összefoglalója, csoportos összeférhetetlenségi nyilatkozat, módszertani értékelések, konzultációk: szűrő- és részletes értékelés, konzultációs feljegyzés(ek), véleményező tagozatok nyilatkozatai az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal való egyetértésről.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A nemzetközi ajánlás az irodalomkeresésen alapult.

Kulcsszavak:

- ankylosing spondylitis,
- spondyloarthritis,
- axialis spondyloarthritis,
- psoriatic arthritis,
- treatment,
- TNF-αlpha blocking agents,
- IL-17A blocking agents,
- switching,
- NSAID,
- exercise,
- physiotherapy,
- DMARD,

- sulphasalazine,
- methotrexate,
- leflunomide.

Az irodalomkutatás (PubMed, PEDRO, Science Direct) alapján történt az ajánlások összeállítása, melyet a nemzetközi (ASAS) szakértőcsoport Delphi módszerrel történő jóváhagyása követett. A szakértők döntő többsége reumatológus volt, valamint radiológus, ortopéd sebész és 2 beteg.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az ajánlások mindegyikénél megadásra került a bizonyítékok szintje és az ajánlás fokozata (Jadad-skála- IV. fejezet 4. pont) valamint a végső dokumentum elfogadása után valamennyi ajánlásról a résztvevők 0-10 fokozatú skálán mondtak véleményt egyetértésükről (lásd az 1. mellékletet).
Az előző ajánlásban nem szereplő ajánlásokról 10 szakértő véleményét kérdeztük meg, a válaszok átlaga és a bizonyítékok szintje a 2. mellékletben.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az irodalomkutatás alapján előkészített ajánlásokat, egyenként Delphi módszerrel, véleményezte a 148 tagú ASAS, szakértői csoport.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a kapcsolattartó megküldte a dokumentumot az Emberi Erőforrások Minisztériuma részére, amely a szűrőértékelést követően megküldésre került a véleményező Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. A beillesztésről, ill. módosításról szóló döntést a fejlesztők egyhangúlag hozták meg.

6. Független szakértői véleményezés módszere

A 10 főből álló független szakértő írásban megkapta az előző ajánláshoz képest új megfogalmazásokat, illetve új ajánlási pontokat. A szakértők egyetértésüket 1-10 osztályzattal (egyáltalán nem értek egyet – teljesen egyetértek) értékelték minden egyes pontot. A válaszok feldolgozás a nem anonim módon történt, a szakértők fele a visszajelzés az aggregált adatokkal történt. Az eredményeket a 2. mellékletben tüntettük fel.

XI. MELLÉKLETEK

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2 Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Az ASDAS (Ankylosing Spondylitis Activity Index) [14, 15].

Az ASDAS kérdései
1. Hátfájás (BASDAI 2. kérdése) (0-10)
2. A beteg globális véleménye állapotáról (0-10)
3. Perifériás izületi fájdalom/gyulladás (BASDAI 3. kérdés) (0-10)
4. Reggeli gerincmerevség tartama (BASDAI 6. kérdés) (0-10)
5. CRP mg/l vagy vérsejtsüllyedés (We)

Az ASDAS kiszámítása	
CRP=0,12x(1)+0,06x(4)+0,11x(2)+0,07x(3)+0,58xln(CRP-1)~ We=0,08x(1)+0,07x(4)+0,11x(2)+0,09x(3)+0,29xVWe	
Az ASDAS értékelése	
1,3	Inaktív betegség
1,4-2,0	Enyhe betegségaktivitás
2,1-3,5	Erős betegségaktivitás
>3,5	Nagyon erős betegségaktivitás

2. táblázat: A DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [15].

1. Nyomásra érzékeny ízületek száma (68)
2. Duzzadt ízületek száma (68)
3. A beteg globális véleménye állapotáról (VAS) (0-10)
4. A beteg által jelzett fájdalom (VAS) (0-10)
5. CRP
DAPSA: 1+2+3+4+5

3. táblázat: A Minimal Disease Activity (MDA) [16].

1. Nyomásra érzékeny ízületek száma: < 1
2. Duzzadt ízületek száma: < 1
3. PASI < 1 vagy BSA < 3
4. A beteg által jelzett fájdalom (VAS): < 15
5. A beteg által jelzett általános állapot: < 20
6. HAQ: < 1
7. Nyomásra érzékeny íntapadási helyek száma (enthesitis): < 1

4. táblázat: A biológiai terápia indikációjának felállítása.

1. lépés: Az axSpA vagy a nr-axSpA diagnózisának felállítása a teljes klinikai kép alapján. Az ajánlás ugyan az ASAS klasszifikációs kritériumokat tekinti a diagnózis alapjának, de a klinikus szabadságát nem korlátozza, ha netán nem felelne meg ezen kritériumoknak. A hazai - már hatályát vesztett - finanszírozási protokoll a mára már kifejezetten túlhaladottnak tekintett - New York-i kritériumokat tekinti a diagnózis feltételének.
2. lépés: A magas CRP-szint és/vagy pozitív MR- és/vagy pozitív röntgen-eredmények a nem radiológiai axSpA kezelhetősége érdekében került ide. A nem radiológiai axSpA biológiai terápiájában a gyógyszerek alkalmazási előirata is tartalmazza ezt a kitételt (az infliximab és az IL-17-gátlók nem radiológiai axSpA-ban - ez irányú vizsgálat híján - nem indikáltak). Azaz nem radiológiai SpA esetében a gyulladásos aktivitás megléte is szükséges. A biológiai terápia a gyulladásos aktivitásban jóval hatásosabb.
3. lépés: A hagyományos kezelés ellenére aktív betegség. Legalább 2 NSAID alkalmazását javasolja maximális dózisban, hatástalanság esetén összesen 1 hónapig. A magyar finanszírozási protokoll változatlanul a 2 hónapos kezelési időt követeli meg. Dominálóan perifériás SpA esetében a szulfaszalazin az egyetlen szer, amire az ajánlás kitér azzal, hogy legalább 3 g/die dózisban legalább 3 hónapos kezelés szükséges a hatás megítélésre. Dominálóan enthesitis esetében egyetlen lokális injekció sikertelensége esetén javasolt a biológiai terápia.
4. lépés: Az ajánlás a BASDAI 40, illetve ASDAS 2,1 szint felett tekinti aktívnak a betegséget. Mivel az ASDAS a CRP-t is tartalmazza, aminek magas szintje a biológiai terápia eredményességének prognosztikai tényezője, ezért ennek használata javasolt.
5. lépés: A kezelő reumatológus véleménye arról, hogy az adott betegnél várható-e a biológiai terápiától jelentős javulás, s a kezelés kockázata nem haladja-e meg az esetleges hasznot. Ennél a pontnál kell figyelembe venni a kezelés kontraindikációit (lásd az alkalmazási előiratokat), a betegcompliance-t, az előző kezelések sikertelenségét.

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

1.5. Egyéb dokumentumok

1. melléklet: Az ASAS/EULAR 2016-os ajánlása a szakértői egyetértés és evidencia szintekkel [1].

	Ajánlás	Bizonyítékok szintje	Az ajánlás fokozata	A szakértők egyetértése
1.	Az axSpA potenciálisan súlyos betegség különböző tünetekkel, ami általában multidiszciplináris kezelésre szorul, ennek koordinátora a reumatológus.			9,9 (0,31)
2.	Az axSpA kezelésének elsődleges célja a lehető legjobb egészségtől függő életminőség elérése, a tünetek és a gyulladás megfékezésével, a strukturális károsodás megelőzésével, a funkciók és társadalmi élet normalizálásával, megtartásával.			9,8 (1,47)
3.	Az axSpA optimális kezelése a nem gyógyszeres és a gyógyszeres kezelési lehetőségek kombinációjából áll.			9,8 (0,45)
4.	Az axSpA kezelésének célja a lehető legjobb ellátás, aminek a beteg és az orvos közös döntésén kell alapulnia.			9,5 (0,91)
5.	Az axSpA kezelése jelentős egyéni, társadalmi, orvosi költségekkel jár, a reumatológusnak mindezeket a kezelés során figyelembe kell vennie.			9,3 (1,17)
Specifikus ajánlások				
1.	Az axSpA-ban szenvedő beteg kezelése egyénre adaptált, ami a betegség aktuális tünetein és elváltozásain (axiális, perifériás, extra-articuláris tünetek) alapul, valamint az adott beteg jellemzőin, ide értve a komorbiditásokat és a pszichoszociális tényezőket.	5	D	9,7 (0,65)
2.	Az axSpA-ban szenvedő beteg ellenőrzésébe tartoznak a beteg által szolgáltatott adatok, a klinikai tünetek, a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok, mindegyik megfelelő értékelő eszközzel, és a klinikai képnek megfelelően.	5	D	9,6 (0,78)
3.	A kezelést előre meghatározott cél szerint kell vezetni.	5	D	8,9 (1,45)
4.	A beteget fel kell világosítani az axSpA-ról, és rendszeres tornára kell biztatni, valamint a dohányzás elhagyását kell tanácsolni. Fizioterápia megfontolandó.	2,5	B, D[2], A[3]	9,6 (0,78)

5.	Ha a betegnek fájdalma és merevségérzése van, első választásként maximális dózisban nem szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID) kell alkalmazni, figyelembe véve a kockázat/hasznot. Ha a beteg jól reagált a nem szteroid gyulladáscsökkentőre, de még panasza volna, a folyamatos adagolás támogatott.	1a	A	9,4 (0,94)
6.	Analgetikum (pl. paracetamol és opioidszerű gyógyszerek) megfontolandók, ha az előző kezelés sikertelen, kontraindikált és/vagy intolerancia lépett fel.	6	D	8,8 (0,94)
7.	Lokális glukokortikoid-injekció1 megfontolandó a helyi gyulladásokra. Axiális betegségben szenvedő beteg ne kapjon hosszú távon szisztémás glukokortikoid-kezelést.	2,5	B, D	9,4 (0,78)
8.	Tisztán axiális tünetekkel járó betegséget általában nem kezelünk betegségmódosító szerekkel, perifériás arthritisben szulfaszalazin megfontolandó	1a (szulfaszalazin, methotrexat) 1b (leflunomid) 4 (egyéb betegségmódosító terápia)	A	9,2 (0,78)
9.	Biológiai terápia megfontolandó azoknál a betegeknél, akiknek a hagyományos kezelés ellenére is tartósan aktív a betegsége.	1a (TNF-gátló) 1b (IL-17-gátló)	A	9,6 (1,09)
10.	Ha a TNF-gátlóval a kezelés sikertelen, átváltás megfontolandó másik TNF- vagy IL-17-gátlóra.	2 (TNF-gátló) 1b (IL-17-gátló)	B (TNF-gátló) A (IL-17-gátló)	9,6 (1,09)
11.	Ha a beteg tartósan remisszióban van, megfontolandó a biológiai terápia dózisának csökkentése.	2	B	9,1 (1,57)
12.	Csípőprotézis-műtét megfontolandó azoknál a betegeknél, akiknek kezeléssel dacoló fájdalmuk és radiológiailag kimutatott elváltozásaik vannak, függetlenül életkoruktól. A gerinc korrekciós osteotomiája - erre felkészült centrumokban - súlyos gerincdeformitás esetén megfontolandó.	4	C	9,4 (0,87)
13.	Ha a betegség lefolyása során hirtelen változás történik, ami nem a gyulladás következménye, a gerinc fraktúrája felvethető és megfelelő módon - ide értve a képalkotó eljárásokat - kivizsgálandó.	5	D	9,9 (0,31)

2. melléklet: Hazai szakértők véleménye az ASAS/EULAR ajánlásban nem szereplő ajánlásokról (1 nem értek egyet – 10 teljes mértékben egyetértek) Az új ajánlások bizonyítékainak szintje [10].

Ajánlás 14	Átlag	Evidencia
Ha a betegnek fájdalma és merevségérzése van, első választásként maximális dózisban nem szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID) kell alkalmazni, figyelembe véve a kockázat/hasznot. Hatásosság szempontjából az egyes NSAID készítmények között lényeges különbség nincs.	7,7	A
Ajánlás 18		B
Biológiai terápia szükséges azoknál a betegeknél, akiknek a hagyományos kezelés ellenére is tartósan aktív a betegsége, jelen gyakorlat szerint TNF- α-gátló vagy ellenjavallat esetén IL-17 gátló kezelést indítunk.	9,4	
Ajánlás 19		B
Ha a TNF-α-gátlóval a kezelés sikertelen, inkább javasolt az átváltás secukinumabra vagy ixekizumabra semmint egy másik TNF-α-gátlóra.	8,4	
Ajánlás 20		C
Biológiai terápia sikertelensége esetén ajánlott a célzott terápia t(DMARD) alkalmazása.	8,7	
Ajánlás 21		C
A biohasonló készítmények az innovatív készítményekkel azonos hatékonyságúak és mellékhatásprofiljuk is azonos, ezért a 6. és 7. ajánlást figyelembe véve ajánlott a váltást felajánlani.	7,8	