

# Türkiye Romatoloji Derneği aksiyel spondiloartrit ulusal tedavi önerileri

Turkish Society for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis

Gülen Hatemi, Servet Akar, Ali Akdoğan, Pamir Atagündüz, Emine Duygu Ersözlü, Sinem Nihal Esatoğlu, Nurdan Kötevoğlu, Lale Öcal, Fatoş Önen, Didem Arslan Taş, Turan Hilmi Yeşil, Sedat Kiraz

Türkiye Romatoloji Derneği, Aksiyel Spondiloartrit Tedavi Önerileri Komitesi

## Özet

**Amaç:** Aksiyel spondiloartitli (axSpA) hastaların tedavi yönetimine yönelik ASAS/EULAR kılavuzu 2016 yılında yayımlanmıştır. Biz, bu tedavi önerilerini uzman romatologlardan oluşan bir komite ile modifiye ederek Türkiye'deki axSpA hastalarının tedavisinin en iyi şekilde yapılabilmesi için Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) aksiyel spondiloartrit tedavi önerilerini hazırlamayı amaçladık.

**Yöntem:** 2017 yılında TRD üyelerinden 1 başkan (SK), 1 raportör (GH) ve 10 üye olmak üzere 12 romatologdan oluşan bir komite kuruldu. 2016 ASAS-EULAR önerileri taslak olarak kullanılarak üzerinde modifikasyon yapıldı. Kanıt düzeyi ve öneri gücünün belirlenmesinde ASAS/EULAR önerilerinde Oxford sistemi kullanılmıştı. Modifiye edilmeyen öneri maddelerinin kanıt düzeyleri ve önerilerin gücü olduğu gibi bırakıldı. Uzman görüşüne dayandırılarak modifiye edilen önerilerin düzeyi «5», önerinin gücü ise «D» olarak belirlendi. Her bir madde, komite üyelerinin en az %70'inin onayını alarak onaylandı.

**Bulgular:** 2016 ASAS-EULAR önerilerinde yer alan 5 genel ilkedен birinci, dördüncü ve beşinci genel ilke modifiye edildi ve 2 yeni genel ilke eklendi. Onüç tedavi önerisinden, birinci, ikinci, onuncu ve onbirinci öneriler dışındaki tüm öneriler modifiye edildi. Dokuzuncu ve onüçüncü tedavi önerileri bir araya getirildi. Böylece toplamda 7 "genel ilke" ve 12 "öneri" oluşturuldu.

**Sonuç:** Hazırladığımız önerilerin axSpA hastalarının bakımını üstlenen romatologlara ve diğer branşlardan hekimlere klinikte yararlı olacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, mevcut ajanların yapısal hasar üzerindeki etkileri ve uzun süreli güvenilirlik verileri ve yeni ajanlarla yapılmış çalışmalar yayımlandıkça bu önerilerin güncellenmesi gerekecektir.

**Anahtar sözcükler:** Türkiye Romatoloji Derneği (TRD), öneriler, aksiyel spondiloartrit, tedavi

## Summary

**Objective:** The latest update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis (axSpA) has been released in 2016. We aimed to develop a national guideline by modifying the ASAS/EULAR recommendations under the auspices of Turkish Society for Rheumatology.

**Methods:** The task force comprised twelve rheumatologists who are members of Turkish Society for Rheumatology. The Oxford Centre for Evidence Based Medicine system had been used for determining the levels of evidence and grades of recommendation in the ASAS/EULAR recommendations. For the recommendations that we changed based on expert opinion, we changed the level of evidence to «5» and grade of recommendation to «D». Each recommendation was accepted after being voted affirmatively by at least 70% of the task force.

**Results:** Among the 5 overarching principles, the first, fourth and fifth principles have been modified. We have also developed two new principles. Among the 13 treatment recommendations, all but the first, tenth and eleventh have been modified. The ninth and thirteenth treatment recommendations have been combined. Overall, a total of 7 "overarching principles" and 12 "recommendations" were formulated.

**Conclusion:** Our recommendations is intended to assist clinicians dealing with patients with axSpA in their daily practice. However, this guideline will need to be updated as new data is collected on the efficacy of existing agents for preventing structural damage and on their long-term safety as well as studies with new agents.

**Keywords:** Turkish Society for Rheumatology, recommendations, axial spondyloarthritis, treatment

## İletişim / Correspondence:

Dr. Gülen Hatemi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul.  
e-posta: gulenhatem@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: Ağustos / August 4, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Eylül / September 6, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org  
doi:10.2399/raed.18.18024  
Karekod / QR code:



Spondiloartrit (SpA); ortak klinik, genetik ve patofizyolojik özellikler taşıyan bir grup kronik romatizmal hastalığı tanımlayan bir terimdir. Aksiyel iskelet (sakroiliak eklemler ve omurga) tutulumu, alt ekstremitte ağırlıklı asimetrik mono- veya oligoartrit, daktilit ve entezit ile mukutanöz lezyonlar ve inflamatuvar göz hastalığı gibi eklem dışı bulgular bu gruba ait hastalıklarda görülebilmektedir. Bu grup içinde önceleri ankilozan spondilit (AS), psoriyatik artrit, enteropatik artrit, reaktif artrit ve sınıflandırılmayan SpA sayılırken günümüzde SpA aksiyel SpA (axSpA) ve periferik SpA olarak iki grup içinde incelenmektedir.<sup>[1]</sup>

Eski yıllarda AS tanısı semptom başlangıcından 8–11 yıl gecikme ile konmaktaydı. Bunun nedeni AS sınıflaması için kullanılan modifiye New York kriterlerini ancak yapısal hasar gelişmiş hastaların doldurabilmesiydi.<sup>[2]</sup> Tümör nekrozis faktör inhibitörlerinin (TNFi) klinik kullanıma girmesi<sup>[3–5]</sup> ve manyetik rezonans (MR) ile sakroiliak eklemlerde yapısal hasar gelişmeden inflamasyonun gösterilebilmesi<sup>[6]</sup> ile birlikte tanıda gecikmeyi önlemek amacıyla 2009 yılında yeni “Assessment of Spondyloarthritis International Society” (ASAS) kriterleri geliştirilmiştir.<sup>[7]</sup> Bu kriterler ile 45 yaşından önce başlamış 3 aydan uzun süreli kronik bel ağrısı olan hastalarda HLA-B27 pozitifliği ile birlikte 2 tane SpA klinik bulgusu varsa veya radyolojik olarak (MR veya röntgen ile) sakroiliit gösterilmesi ile 1 SpA klinik bulgusu varsa axSpA tanısı konabilmektedir. Röntgen ile sakroiliit saptanan hastalar radyografik axSpA (AS), radyografik olarak şüphesiz sakroiliiti olmayan hastalar ise non-radyografik axSpA olarak sınıflandırılmıştır. Bu hastaların MR’da sakroiliit varlığı yanında HLA-B27 pozitifliği ile de sınıflandırılmaları mümkün olmuştur

axSpA kavramı içinde yer alan AS ve non-radyografik axSpA’nin iki ayrı antite mi olduğu yoksa non-radyografik axSpA’nın AS’nin erken dönemi mi olduğu halen tartışmalı bir konudur.<sup>[8]</sup> Bazı hastaların radyografik evreye hiçbir zaman geçmemesi 2 ayrı antite olabileceklerini düşündürmekle beraber radyografik ve non-radyografik axSpA’nın ortak epidemiyolojik, genetik ve klinik özellikler gösterdiği saptanmıştır.<sup>[9]</sup> Kohort çalışmaları, prevalanslarının ve HLA-B27 pozitiflik oranlarının ve hastalık aktivitesi parametrelerinin benzer olduğunu göstermiştir. İş gücü kaybı ve yaşam kalitesi de her 2 antitede önemli bir sorundur.<sup>[9]</sup> Diğer yandan AS hastalarının çoğu erkektir ve C-reaktif protein (CRP) değerleri daha yüksek bulunmaktadır.<sup>[10–12]</sup> Bunun nedeninin kadın hastalarda ve daha düşük CRP’li hastalarda yapısal hasarın daha az olasılıkla gelişmesinin olduğu düşünülmektedir.<sup>[13]</sup> TNFi çalışmaları daha sıklıkla AS hastalarında<sup>[3–5,14,15]</sup> yapılmış olsa

da son yıllarda non-radyografik axSpA hastalarında da etkili olduğu randomize, kontrollü çift kör çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[15–18]</sup> Bu nedenle öncesinde AS hastalarına yönelik tedavi önerileri hazırlayan ASAS/“European League against Rheumatism” (EULAR) komitesi bu kez 2016 yılında her iki hastalık grubunu bir bütün olarak almış ve axSpA hastalarına yönelik tedavi önerilerini yayımlamıştır.<sup>[19]</sup> Bu kılavuzun güncellenmesinin diğer bir nedeni de interlökin-(IL)-17 inhibitörü olan sekukinumabın klinik kullanıma girmiş olması<sup>[20,21]</sup> ve eski kılavuzda yer almamış olmasıydı.

ASAS/EULAR 2016 tedavi önerileri kanıta dayalı bir kılavuz olmakla beraber ülkelerin kendine özgü özellikleri, sağlık sistemleri ve hastaların olası farklılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle de Fransa,<sup>[22]</sup> Portekiz<sup>[23]</sup> ve Almanya<sup>[24]</sup> gibi ülkeler kendi ulusal önerilerini geliştirmektedir. Biz de burada ASAS/EULAR 2016 tedavi önerilerini uzman romatologlardan oluşan bir komite ile modifiye ederek Türkiye’deki axSpA hastalarının tedavisinin en iyi şekilde yapılabilmesi için Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) Aksiyel Spondilartrit Tedavi Önerileri’ni hazırlamayı amaçladık.

## Yöntem

Aksiyel Spondiloartrit Tedavi Önerileri için 2017 yılında TRD üyelerinden bir komite kuruldu. Bu komite 1 başkan (SK), 1 raportör (GH) ve 10 üye olmak üzere 12 romatologdan oluşmaktaydı. 2016 ASAS-EULAR önerileri şablon olarak kullanılarak üzerinde modifikasyon yapılması planlandı. Bunun nedeni, asıl amacın var olan önerileri güncellemekten ziyade ülkemize uygun hale getirmek olmasıydı. Bu nedenle önerilerin oluşturulma sürecinde Delfi yöntemi ile araştırma soruları belirlenmedi ve sistematik literatür taraması yapılmadı. 2016 ASAS-EULAR önerilerinden modifikasyonlar komite üyeleri tarafından tartışılarak yapıldı. Modifikasyon yapılan ancak uzman görüşü yerine sistematik literatür taraması ile yanıtlanması ideal olacak konular ayrıca belirlendi. Bir sonraki aşamada belirlenen bu konular için tarama yapılarak gerekirse önerilerin modifiye edilmesi planlandı. İlk toplantıda komite tarafından tartışılarak modifiye edilen öneriler yazılı hale getirilerek komite üyelerine gönderildi. Öneriler, üyelerden gelen yorumlar doğrultusunda son haline getirildi. Her bir önerinin son hali komite üyeleri tarafından e-mail ile oylandı. Her bir öneri maddesinin kabulü için üyelerin en az %70’nin onaylaması gerekmektedir. Komite üyelerinin öneriye katılma düzeyi 0 ila 10 arasında derecelendirildi ve ortalama değerleri alındı. Hazırlanan öneriler 2017 Ulusal Romatoloji Kon-

gresi sırasında sunularak tartışıldı. Oturumda bulunan romatologlar tarafından her bir öneri yazılı olarak oylandı.

ASAS-EULAR önerilerinde “kanıt düzeyi” ve “önerinin gücünün” belirlenmesinde Oxford sistemi kullanılmıştı.<sup>[25]</sup> Oxford kanıt sisteminde kanıt düzeyleri, araştırma sorularını yanıtlayan klinik çalışmaların kalitesine göre 1 ila 5 arasında derecelendirilmektedir. “Önerinin gücü” önerinin dayandığı kanıt düzeyine göre A, B, C ve D olarak sınıflandırılmaktadır. Modifiye edilmeyen öneri maddelerinin kanıt düzeyleri ve önerilerin gücü olduğu gibi bırakıldı. Uzman görüşüne dayandırılarak modifiye edilen önerilerin düzeyine «5», önerinin gücüne ise «D» eklendi.

## Sonuçlar

2016 ASAS-EULAR önerilerinde yer alan 5 genel ilke keden birinci, dördüncü ve beşinci genel ilke modifiye edildi ve 2 yeni genel ilke eklendi. 2016 ASAS-EULAR önerilerinde 13 tedavi önerisi bulunmaktaydı. Birinci, ikinci, onuncu ve on birinci öneriler dışındaki tüm öneriler modifiye edildi. Dokuzuncu ve on üçüncü tedavi önerileri bir araya getirildi. Böylece toplamda 7 “genel ilke” ve 12 “öneri” oluşturuldu. Her bir genel ilke ve öneri; kanıt düzeyi, önerinin gücü ve komite üyelerinin öneriye katılma düzeyi ile birlikte **Tablo 1**'de sunulmuştur.

## Genel ilkeler

### Genel ilke 1

*axSpA farklı hastalarda farklı belirtilere sahip, potansiyel olarak şiddetli bir hastalık olup ideal olarak romatolog tarafından yönetilen multidisipliner bir tedavi gerektirir (Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.6±0.5).*

AxSpA yapısal hasara yol açabilen, ağrı ve fonksiyonel kısıtlama ile yaşam kalitesinde ve iş verimliliğinde azalmaya yol açabilen ciddi bir hastalıktır. Hastalarının yaklaşık %40'ında eklem dışı tutulum görülmektedir.<sup>[26,27]</sup> Muskuloskeletal sistemle ilişkili semptomlara yönelik verilen tedaviler eklem dışı tutulumlar için her zaman yetmeyebilmektedir. Bu nedenle tedavi yönetimi gastroenteroloji, dermatoloji ve oftalmoloji gibi diğer disiplinlerle beraber yapılmalıdır. Ülkemizde romatolog sayısının görece sınırlı oluşu ve her hastanın romatoloğa ulaşma imkanının olmayabileceği göz önüne alınarak EULAR/ASAS önerilerinde multidisipliner tedavinin romatolog tarafından yönetilmesi “ideal olarak romatolog tarafından yönetilmesi” şeklinde modifiye edilmiştir.

### Genel ilke 2

*axSpA hastasının tedavisinde birincil amaç semptomların ve enflamasyonun kontrol altına alınması, progresif yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonun ve toplumsal katılımın korunması/normalleştirilmesi yoluyla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır (Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.8±0.4).*

axSpA'nin, hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü, ciddi iş gücü ve verimlilik kaybına yol açtığı birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[28-30]</sup> Bu nedenle yaşam kalitesinin en üst seviyeye çıkarılması hedeflenmelidir. Bu hedef hasta için olduğu kadar toplum için de önemlidir. Yüksek hastalık aktivitesi ile yapısal hasar gelişimi arasında doğrusal ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[31-33]</sup> Bu nedenle enflamasyonun baskılanması ile sadece ağrının azaltılması değil aynı zamanda progresif yapısal hasarın önlenmesi de hedeflenmektedir.

### Genel ilke 3

*axSpA hastalarının optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının birlikte kullanılmasını gerektirir (Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.9±0.3).*

Romatolojik hastalıklar arasında non-farmakolojik tedavi yaklaşımlarının faydasının en çok saptandığı hastalıklardan biri axSpA'dır.<sup>[34]</sup> Bu nedenle her axSpA hastasında farmakolojik tedavi, non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ile desteklenmelidir.

### Genel ilke 4

*axSpA'de mümkün olan en iyi tedavi hedeflenmeli ve hasta ile hekimin ortak kararına dayanmalıdır (Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.7±0.5).*

AxSpA hastalarına eşlik eden komorbiditeler ve sağlık güvencesi gibi problemler eşlik ettiğinde mümkün olan en iyi tedavi verilmelidir. Hastalar, hastalığın seyri, prognozu ve tüm tedavi seçeneklerinin faydaları ve yan etkileri açısından bilgilendirilmelidir. Böylece tedavi planı hasta ile hekimin ortak kararı ile yapılmalı ve bu işbirliği hastanın takibi süresince sürdürülmelidir. Hastalık tanısında ve takibinde başka disipline hekimlerin de rol oynayabileceği ve yukarıda da açıklandığı gibi bir romatoloğa ulaşmanın güç olabileceği durumlar göz önünde bulundurularak ASAS/EULAR önerilerindeki “hasta ile romatoloğun ortak kararı” ifadesi “hasta ile hekimin ortak kararı” şeklinde modifiye edildi.

### Genel ilke 5

*axSpA'nin bireysel, tıbbi ve toplumsal maliyeti yüksektir ve bu durum tedavi eden hekim tarafından göz önünde bulun-*

**Tablo 1.** Türkiye Romatoloji Derneği aksiyel spondiloartrit (axSpA) tedavisi ile ilgili genel ilke ve önerileri.

Genel ilkeler ve öneriler	Kanıt düzeyi	Önerinin gücü	Katılma düzeyi* (0-10)
<b>Genel ilkeler</b>			
1. axSpA farklı belirtilere sahip, potansiyel olarak şiddetli bir hastalık olup ideal olarak romatolog tarafından yönetilen multidisipliner bir tedavi gerektirir	NA	NA	9.6±0.5
2. axSpA hastasının tedavisinde birincil amaç semptomların ve enflamasyonun kontrol altına alınması, progresif yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonun ve toplumsal katılımın korunması/normalleştirilmesi yoluyla sağlıklı ilişki yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır.	NA	NA	9.8±0.4
3. axSpA hastalarının optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının birlikte kullanılmasını gerektirir.	NA	NA	9.9±0.3
4. axSpA'de mümkün olan en iyi tedavi hedeflenmeli ve hasta ile hekimin ortak kararına dayanmalıdır.	NA	NA	9.7±0.5
5. axSpA'nin bireysel, tıbbi ve toplumsal maliyeti yüksektir ve bu durum tedavi eden hekim tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.	NA	NA	8.4±1.6
6. Tedavi önceden belirlenmiş bir hedefe yönelik olarak planlanmalıdır	NA	NA	9.3±1.3
7. Komorbiditesi olan ve tedavi edilmesi güç hastalar romatoloji uzman(lar)ının olduğu merkezlerde izlenmelidir	NA	NA	9.1±0.5
<b>Öneriler</b>			
1. axSpA hastalarının tedavisi hastalığın o sıradaki belirti ve bulguları (aksiyel, periferik, ekstra-artiküler bulgular), hastanın komorbiditeleri ve psikososyal faktörler gibi özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir	V	D	9.8±0.4
2. Hastalığın takibi için kullanılan yöntemler hastanın kendini değerlendirdiği ölçekleri, klinik bulguları, laboratuvar testlerini ve görüntülemeyi kapsamalı ve tüm bunlar uygun araçlar kullanılarak ve klinik duruma uygun olarak yapılmalıdır. Takip sıklığı her hasta için semptomlara, hastalık şiddetine ve uygulanan tedaviye göre belirlenmelidir.	V	D	9.3±0.7
3. Tedaviyi planlarken kullanılacak önceden belirlenmiş tedavi hedefi ASAS parsiyel remisyon, ASDAS düşük hastalık aktivitesi veya ASAS40 kriterlerinin karşılanması olabilir.	V	D	8.7±1.2
4. Hastalar axSpA hakkında eğitilmeli, düzenli olarak egzersiz yapmaya ve sigara içiyorlarsa bırakmaya teşvik edilmelidir; fiziksel tedavi düşünülmelidir. Kaplıca tedavisi hastalığın aktif döneminde uygulanmamalıdır.	IA, II, V	A, B, D	9.4±0.7
5. Ağrısı ve tutukluğu olan hastalarda birinci basamak tedavisi olarak bir NSAI, riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmak suretiyle maksimum doza çıkılarak kullanılmalıdır. NSAI'lara iyi yanıt veren hastalarda, ilaç kesildiğinde aktif hastalık ortaya çıkıyorsa, aktif hastalık boyunca sürekli kullanım tercih edilir. Indometasinin diğer NSAI'lara üstünlüğü yoktur. COX-2 selektif olan ve olmayan NSAI'lar arasında etkinlik açısından fark görünmemektedir. NSAI'larla tedavi başladıktan 15 gün sonra tedaviye yanıt değerlendirilerek iyi yanıt varsa tedaviye aktif hastalık boyunca devam edilmesi, yoksa başka bir NSAI'a geçilmesi önerilir.	IA, V	A, D	8.3±1.3
6. Standart NSAI ve TNF inhibitörlerine rağmen ağrısı devam eden veya bu ilaçların kontrendike olduğu ve/veya tolere edilemediği hastalarda ağrının giderilmesi için parasetamol ve diğer ağrı kesici ajanların denemesi uygundur.	V	D	8.8±1.1
7. Kas-iskelet enflamasyonu olan bölgelere lokal glukokortikoid enjeksiyonu düşünülebilir. Aksiyel hastalık nedeniyle tedavi edilen hastalarda düşük doz sistemik glukokortikoidlerin yararı yoktur. Gereğinde, seçilmiş hasta grubunda (aktif inflamatuvar barsak hastalığı gibi) kısa süreyle orta veya yüksek doz glukokortikoid kullanılabilir	II, V	B, D	9.1±0.8
8. Sadece aksiyel tutulumu olan hastalarda konvansiyonel hastalık modifiye edici ajanların etkili olduğuna dair kanıt yoktur; periferik artritli olan hastalarda sülfasalazin denemesi uygundur.	IA	A	9.3±0.9
9. Konvansiyonel tedaviye rağmen devam eden yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda biyolojik hastalık modifiye edici ajanlar düşünülmelidir; güncel uygulama TNF inhibitörlerinin başlanmasıdır. Devam eden yüksek hastalık aktivitesinin her zaman enflamasyonla ilişkili olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Spinal fraktür gibi diğer olası nedenler görüntüleme gibi uygun yöntemler kullanılarak araştırılmalı, fraktürün travma olmadan da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.	IA, V	A, D	9.4±0.5
10. TNF inhibitörü ile tedavi başarısız olursa, başka bir TNF inhibitörü* veya IL-17 inhibitörü** ile tedaviye geçilmesi değerlendirilmelidir	II*, IB**	B*, A**	9.6±0.5
11. Kalıcı remisyon sağlanan hastalar biyolojik hastalık modifiye edici ajanın azaltılması açısından değerlendirilmelidir.	II	B	8.9±1.3
12. Dirençli ağrısı veya kısıtlılığı olan, radyografi ile gösterilmiş yapısal hasarı olan hastalarda yaşa bakılmaksızın total kalça artroplastisi düşünülmelidir; şiddetli, kısıtlayıcı deformitesi olan hastalar için uzmanlaşmış merkezlerde, multidisipliner bir yaklaşımla spinal düzeltici osteotomi uygulanması düşünülebilir.	IV	C	8.9±1.1

\*Komite üyelerinin öneriye katılma düzeyi. axSpA: Aksiyel spondiloartrit; COX-2: Siklooksijenaz-2; IL: İnterlökin, NSAI: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar; TNF: Tümör nekrozis faktör.

*durulmalıdır (Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 8.4±1.6).*

axSpA tedavi edilmediğinde hastalarda iş gücü verimliliğinde azalma ve iş gücü kaybına yol açtığı için toplumsal açıdan sorun oluşturmaktadır.<sup>[35]</sup> Diğer yandan tedavi kararı alınırken maliyet de göz önünde bulundurulmalıdır. Burada bahsedilmek istenen hekimin pahalı ilaçlardan (belki de daha etkin) sakınması değil, daha ucuz ilaç ve non-farmakolojik tedaviler ile başarı sağlanabilecek durumlarda gereksiz pahalı ilaç kullanmaması gerektiğidir.<sup>[36]</sup> Bir önceki genel ilkede olduğu gibi burada da ASAS/EULAR önerilerindeki “romatolog” ifadesi “hekim” olarak değiştirilmiştir.

### Genel İlke 6

*Tedavi önceden belirlenmiş bir hedefe yönelik olarak planlanmalıdır (Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.3±1.3).*

Tedavi planı belirlenirken hasta ile hekim birlikte nelerin hedeflendiğini tartışmalı ve bu hedef doğrultusunda yol alınmalıdır. Bu ilke ASAS/EULAR tedavi önerilerindeki dördüncü madde idi. Ancak bu öneri kanıta dayalı olmaktan ziyade klinik kullanımda her hasta için geçerli olduğu için genel ilkelerden biri haline getirilmiştir.

### Genel İlke 7

*Komorbidesi olan ve tedavi edilmesi güç hastalar romatoloji uzman(lar)ının olduğu merkezlerde izlenmelidir (Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.1±0.5).*

Bu ilke yeni oluşturulmuştur. Daha önceki ilkelerde hastalık yönetimi her zaman romatologlar tarafından yapılamayacağı için ASAS/EULAR önerilerindeki “romatolog” ifadesi hekim olarak değiştirilmiştir. Ancak komorbid hastalıklara sahip veya çoklu tedavilere yanıt alınamayan hastaların romatoloji uzmanları tarafından takip edilmesi uygun olduğundan bu genel ilke eklendi.

## Öneriler

### Öneri 1

*axSpA hastalarının tedavisi hastalığın o sıradaki belirti ve bulguları (aksiyel, periferik, ekstra-artiküler bulgular), hastanın komorbiditeleri ve psikososyal faktörler gibi özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir (Kanıt düzeyi: V; Önerinin gücü: D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.8±0.4).*

axSpA, genel ilkelerde de belirtilmiş olduğu gibi çeşitli eklem ve eklem dışı bulguların eşlik edebildiği kompleks bir hastalıktır. Hastalığın seyri boyunca da bulguların seyri farklılık gösterebilmekte ve yeni bulgular eklenmektedir. Kontrollü çalışmalardaki hastaların ho-

mojen olduğu düşünülse de bu çalışmalarda günlük pratikte temsil edilmemiş hastalar bulunmaktadır. Bu nedenle tedavi planı her hastada bireyselleştirilmeli ve hastanın tüm semptom ve bulguları, komorbiditeleri ve psikososyal özellikleri bir arada düşünülerek yapılmalıdır.

### Öneri 2

*Hastalığın takibi için kullanılan yöntemler hastanın kendini değerlendirdiği ölçekleri, klinik bulguları, laboratuvar testlerini ve görüntülemeyi kapsamalı ve tüm bunlar uygun araçlar kullanılarak ve klinik duruma uygun olarak yapılmalıdır. Takip sıklığı her hasta için semptomlara, hastalık şiddetine ve uygulanan tedaviye göre belirlenmelidir (Kanıt düzeyi: V; Önerinin gücü: D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.3±0.7).*

axSpA'nın kompleks bir hastalık olduğu göz önünde bulundurularak takibinde birçok parametre kullanılmalıdır. ASAS'ın 2009 yılında hazırladığı öneriler doğrultusunda ağrı, hastalık aktivitesi (BASDAI), fonksiyonel kapasite (BASFI), spinal mobilite, şiş eklem sayısı, ekstraartiküler bulgular ve akut faz belirteçleri her hastada takip boyunca değerlendirilmelidir.<sup>[7]</sup> Hastalık aktivitesini değerlendirmede ASAS 2009 önerilerinden sonra geliştirilen diğer bir hastalık aktivitesi değerlendirme ölçütü olan Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) BASDAI ile karşılaştırıldığında, longitudinal izlemde sindezmozit oluşumu ile daha yakından ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>[31]</sup>

Sakroiliak ve spinal MR görüntülemelerinin hastalık aktivitesini değerlendirmedeki rolü halen tartışmalıdır. Semptomu olmayan hastalarda aktif inflamasyon bulgusunun klinik önemi bilinmediği gibi hastalık aktivitesi ile MR'da saptanan aktif inflamasyon arasındaki ilişki de orta derecededir.<sup>[37-40]</sup> Diğer yandan takipte kullanılması için de fazla pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle, izlemde kullanımı hastalık aktivitesini derecelendirmede zorluk yaşanan hastalar dışında önerilmemektedir. Sakroiliak grafinin takipte kullanılması da tartışmalı bir konudur. Spinalgrafi, prognozun daha iyi bir göstergesi olsa da<sup>[31,33]</sup> sindezmozit oluşumunun çok yavaş olması nedeniyle takipte kullanımı kısıtlıdır. Takip için kullanılacaksa da en az 2 yıl arayla yapılması önerilmektedir.

Tedavi planlamasında olduğu gibi takip sıklığı da, her hastada hastalık aktivitesi ve şiddeti ile almakta olduğu tedavi göz önüne alarak bireyselleştirilmelidir.

### Öneri 3

*Tedaviyi planlarken kullanılacak önceden belirlenmiş tedavi hedefi ASAS parsiyel remisyon, ASDAS düşük hastalık aktivitesi veya ASAS40 kriterlerinin karşılanması olabilir*

(Kanıt düzeyi: V; Önerinin gücü: D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 8.7±1.2).

Genel ilkelerdeki altıncı maddede belirtilmiş olduğu gibi hedefe yönelik tedavi kavramının bir parçası olarak hasta ile hekimin beraber karar verdiği bir tedavi hedefi belirlenmelidir. ASAS/EULAR komitesi tedavi hedefini inaktif hastalık olarak belirlenmiştir. AS ve PsA önerilerinde olduğu gibi spesifik bir tedavi hedefi önermekten kaçınmıştır. Biz ise burada daha spesifik bir tedavi hedefi belirleyerek bunun ASAS parsiyel remisyon, ASDAS düşük hastalık aktivitesi veya ASAS40 kriterlerinin karşılanmasını önerdik.

#### Öneri 4

*Hastalar axSpA bakımında eğitilmeli, düzenli olarak egzersiz yapmaya ve sigara içiyorsa bırakmaya teşvik edilmelidir; fiziksel tedavi düşünülmemelidir. Kaplıca tedavisinin aktif döneminde uygulanmamalıdır (Kanıt düzeyi: IA, II, V; Önerinin gücü: A, B, D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.4±0.7).*

Hastalıkları konusunda eğitim verilen inflamatuvar artrit hastalarında tedaviye uyumunun daha iyi olduğu ve düzenli fiziksel aktivitede bulunma oranının yükseldiği bilinmektedir.<sup>[41-43]</sup> Bu nedenle tüm axSpA hastaları hastalıkları, tedavileri, fiziksel aktivitenin önemi ve yaşam tarzı değişikliği gibi konularda eğitilmelidir. Fiziksel tedavi, evde yapılan egzersizlere göre daha etkili olsa da<sup>[44]</sup> devamlılığın sürdürülebilmesindeki güçlük ve pahalı olması nedeniyle her hastaya öncelikle evde yapacakları egzersizler önerilmelidir. Seçilmiş hastalarda fiziksel tedavi düşünülebilir. Sigara içiciliği hastalık aktivitesi, sindezmozit oluşumu ve MR'da aktif inflamasyon ile yakından ilişkilidir.<sup>[45-47]</sup> Sigaranın bırakılması hastalık semptom ve bulgularına iyi geldiği gösterilmiş olmasa da sigara kullanan hastaların sigarayı bırakması teşvik edilmelidir. Ülkemizdeki birçok hastanın kaplıca tedavisine eğilimi olduğu için son cümle olarak aktif hastalığı olanlarda bu tedaviden kaçınılması önerisi eklenmiştir. Ancak bu öneri için komite daha sonrasında sistematik literatür taraması yapılarak bu önerinin tekrar değerlendirilmesini uygun buldu.

#### Öneri 5

*Ağrısı ve tutukluğu olan hastalarda birinci basamak tedavisi olarak bir NSAİİ, riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmak suretiyle maksimum doza çıkılarak kullanmalıdır. NSAİİ'lara iyi yanıt veren hastalarda, ilaç kesildiğinde aktif hastalık ortaya çıkıyorsa, aktif hastalık boyunca sürekli kullanım tercih edilir. İndometasin'in diğer NSAİİ'lara üstünlüğü yoktur. COX-2 selektif olan ve olmayan NSAİİ'lar arasında*

*etkinlik açısından fark görünmemektedir. NSAİİ'larla tedavi başladıktan 15 gün sonra tedaviye yanıt değerlendirilerek iyi yanıt varsa tedaviye aktif hastalık boyunca devam edilmesi, yoksa başka bir NSAİİ'a geçilmesi önerilir (Kanıt düzeyi: IA, V; Önerinin gücü: A, D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 8.3±1.3).*

Non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ)'lar hastalığın erken döneminde yüksek oranda fayda sağladığı bilindiği için axSpA'da halen birinci basamak tedavidir.<sup>[48]</sup> Risk ve yarar dengesi gözetilerek semptomları azaltmada tolere edilebilen maksimum doza çıkılması hedeflenmelidir. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak,<sup>[49,50]</sup> yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada NSAİİ'ların devamlı kullanımının ihtiyaç halinde kullanıma göre sindezmozit oluşumunu önlemede daha etkili olduğu gösterilememiştir.<sup>[51]</sup> NSAİİ'ların uzun dönemde gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler sistem üzerine olası yan etkileri de göz önüne alındığında sadece aktif hastalık süresince devamlı kullanılması önerilmektedir. Ancak NSAİİ kullanmayan axSpA hastalarında kullananlara göre daha yüksek mortalite oranları bulunmuştur.<sup>[52,53]</sup> Uzun dönemde komorbiditelere sebep olabileceği için devamlı NSAİİ kullanılmasından kaçınılması gerekli görülmüştür.

ASAS/EULAR komitesi bu öneride spesifik bir NSAİİ önermemiştir. Biz burada indometazinin diğer NSAİİ'lara üstünlüğü olmadığını ve COX-2 selektif olan ve olmayan NSAİİ'lar arasında da etkinlik açısından fark gösterilmediğini ekledik.<sup>[54]</sup> Ayrıca NSAİİ'in yeni başladığı hastaların 15 gün sonra değerlendirilmesini ve klinik yanıt görülmediğinde başka bir NSAİİ'in denenmesini önerdik. Komite bu önerinin de sistematik literatür taraması yapılarak ileride tekrar değerlendirilmesini planladı.

#### Öneri 6

*Standart NSAİİ ve TNF inhibitörlerine rağmen ağrısı devam eden veya bu ilaçların kontrendike olduğu ve/veya tolere edilemediği hastalarda ağrının giderilmesi için parasetamol ve diğer ağrı kesici ajanların denenmesi uygundur (Kanıt düzeyi: V; Önerinin gücü: D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 8.8±1.1).*

Ağrı kesicilerin axSpA hastalarındaki etkinliğini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer yandan standart tedavilere rağmen semptomları devam eden hastalarda, standart tedaviyi tolere edemeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda parasetamol ve diğer ağrı kesiciler önerilmektedir. Biz burada ASAS/EULAR önerilerindeki "opioid benzeri ilaçlar" yerine "diğer ağrı kesici ajanlar" demeyi uygun bulduk.

## Öneri 7

*Kas-iskelet enflamasyonu olan bölgelere lokal glukokortikoid enjeksiyonu düşünülebilir. Aksiyel hastalık nedeniyle tedavi edilen hastalarda düşük doz sistemik glukokortikoidlerin yararı yoktur. Gereğinde, seçilmiş hasta grubunda (aktif inflamatuvar barsak hastalığı gibi) kısa süreyle orta veya yüksek doz glukokortikoid kullanılabilir (Kanıt düzeyi: II, V; Önerinin gücü: B, D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.1±0.8).*

Kanıt olmamakla beraber artrit ve entezit için lokal glukokortikoid enjeksiyonu önerilmektedir. ASAS/EULAR önerilerinde aksiyel hastalığı olanlarda uzun dönem glukokortikoid kullanımından kaçınılmalıdır denmiştir. Kısa dönem kullanım ile ilgili olarak 2014 yılında yayımlanmış olan çift kör randomize kontrollü bir çalışma gösterilmiştir.<sup>[55]</sup> İki hafta süren bu çalışmada hastalar 3 kola randomize edilmiştir; 20 mg/gün (n=13), 50 mg/gün (n=12) ve plasebo (n=14). Birincil sonlanım noktası 2 haftanın sonunda BASDAI ölçeğinde %50'den fazla iyileşme olarak belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktasını karşılayan hasta oranı 50 mg kolunda %33, 20 mg kolunda %27 ve plasebo kolunda ise %8 saptanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında bu oranlar her 2 glukokortikoid kolunda da anlamsız bulunmuştur. Sadece 50 mg kolu BASDAI'de iyileşme skoru açısından plasebodan üstün görülmüştür. Bu nedenle biz "Aksiyel hastalığı olanlarda uzun dönem glukokortikoid kullanımından kaçınılmalıdır" önerisini "Aksiyel hastalık nedeniyle tedavi edilen hastalarda düşük doz sistemik glukokortikoidlerin yararı yoktur" şeklinde modifiye ettik. Orta veya yüksek doz kullanımını ise sadece eşlik eden inflamatuvar barsak hastalığı gibi glukokortikoid kullanımının endike olduğu durumların varlığında kısa süreyle kullanılması şeklinde önerdik.

## Öneri 8

*Sadece aksiyel tutulumu olan hastalarda konvansiyonel hastalık modifiye edici ajanların etkili olduğuna dair kanıt yoktur; periferik artritli olan hastalarda sülfasalazin denenmesi uygundur (Kanıt düzeyi: IA; Önerinin gücü: A; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.3±0.9).*

ASAS/EULAR 2010 önerilerinde ilk cümle "Aksiyel tutulumu olan hastalarda sülfasalazin ve metotreksat tedavisinin etkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır" şeklindeydi. Ancak 2016 yılında "Sadece aksiyel tutulumu olan hastalar normalde konvansiyonel hastalığı modifiye eden anti romatizmal ilaçlarla (DMARD) tedavi edilmelidir" şeklinde değiştirilmiştir. NSAİİ ve biyolojik tedavilerin etkili olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda kısaca başka tedavi seçeneği kalmayan hastalar-

da kısa süreli konvansiyonel DMARD'ların denenebileceğini önermişlerdir. Ancak biz bu öneride önceki öneriye sadık kalarak aksiyel hastalığı olanlarda konvansiyonel DMARD'ların etkin olduğuna dair kanıt olmadığı bilgisini yinelemek istedik.<sup>[56-58]</sup> Periferik artritli olan hastalarda sülfasalazin denenmesi önerisini aynı şekilde onayladık.

## Öneri 9

*Konvansiyonel tedaviye rağmen devam eden yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda biyolojik hastalık modifiye edici ajanlar düşünülmelidir; güncel uygulama TNF inhibitörlerinin başlanmasıdır. Devam eden yüksek hastalık aktivitesinin her zaman enflamasyonla ilişkili olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Spinal fraktür gibi diğer olası nedenler görüntüleme gibi uygun yöntemler kullanılarak araştırılmalı, fraktürün travma olmadan da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (Kanıt düzeyi: IA, V; Önerinin Gücü: A, D; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.4±0.5).*

Konvansiyonel tedaviye rağmen aktif hastalarda biyolojik DMARD tedavisi önerilmektedir. Biyolojik tedavi kararı öncesinde ilk adım romatoloğun sınıflama kriterlerinden bağımsız olarak hastanın tanısını axSpA açısından tekrar gözden geçirmesidir. İkinci adım biyolojik tedaviden fayda görecektir bir hasta olup olmadığını değerlendirmektir. Bunun için aranan koşullar CRP yüksekliği ve/veya sakroiliak veya spinal MR'da aktif inflamasyon ve/veya radyografik sakroiliit varlığıdır. ASAS/EULAR komitesi bu koşullar arasında en büyük önemi CRP yüksekliğine vermektedir.<sup>[59,60]</sup> Tüm TNFi radyografik axSpA'da onaylanmışken infliksimab dışı diğer TNFi non-radyografik axSpA'da yüksek CRP ve/veya MR'da aktif inflamasyon durumunda onaylıdır.<sup>[61]</sup> İnfliksimab ve sekukinumab için radyografik sakroiliit şartı bulunmaktadır.<sup>[61]</sup> Üçüncü adım hastanın konvansiyonel tedavileri doğru ve uygun kullandığından emin olmaktır. Konvansiyonel tedavi, aksiyel tutulumu baskın hastalarda non-farmakolojik tedavi ve 4 hafta süreyle tolere edilebilen maksimum dozda en az 2 farklı NSAİİ tedavisi olarak, periferik eklem tutulumu baskın olan hastalarda ek olarak lokal glukokortikoid enjeksiyonu ve sülfasalazin tedavisi olarak tanımlanmıştır. Dördüncü adım ise yüksek hastalık aktivitesinin varlığını (ASDAS $\geq$ 2.1 veya BASDAI $\geq$ 4)saptamaktır. 12 hafta sonrasında tedavi yanıtı değerlendirilirken tedavi başında kullanılan ölçüt kullanılmalıdır. Klinik olarak anlamlı iyileşme ASDAS'da 1.1 iken BASDAI'de 2.0'dır.<sup>[62]</sup> Son olarak biyolojik DMARD tedavisinin risk ve yararları göz önüne alınmalı ve hasta ile ortak bir karar doğrultusunda tedaviye başlanmalıdır. ASAS/EULAR komitesi burada önceliği güvenlik verisi daha uzun

sürelili olduğu için TNFi'ne vermiştir. Persistan yüksek aktiviteli hastalarda TNFi ile deneyim daha fazladır. Sadece radyografik sakroiliiti olan hastalarda onaylanmış olması<sup>[21,63]</sup> ve Crohn hastalığında plaseboya göre etkisiz bulunması<sup>[64]</sup> sekukinumabın kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer yandan diğer bir eklem dışı bulgu olan sedefte etkinliği kanıtlanmıştır.<sup>[65]</sup> TNFi'ni kafa kafaya karşılaştıran bir çalışma olmadığı için bazı özel durumlar dışında spesifik bir ilaç öncelikle önerilmemiştir. İnflamatuvar barsak hastalığında<sup>[66]</sup> ve üveitte<sup>[67]</sup> monoklonal antikorların öncelikle tercih edilebileceği ve etanerseptin sedef lezyonlarında görece daha az etkin olması,<sup>[68]</sup> üveit atak sıklığını arttırabilmesi<sup>[69,70]</sup> ve inflamatuvar barsak hastalarında etkili olmaması<sup>[71]</sup> özel durumlara örnek olarak gösterilmiştir.

ASAS/EULAR önerilerinde 13. madde "Hastalığın seyri esnasında aniden gelişen ve doğrudan inflamasyona bağlanamayan omurga ağrıları spinal fraktür gibi durumlar uygun görüntüleme yöntemleriyle araştırılmalıdır" idi. Biz burada yüksek hastalık aktivitesi devam eden her hastada inflamasyon dışı nedenlerin de akılda tutulmasını gerektiği önerisini ekledik.<sup>[72]</sup> Spinal fraktürün travma olmadan da olabileceğine dikkat çekmek istedik.<sup>[73]</sup>

#### Öneri 10

*TNF inhibitörü ile tedavi başarısız olursa, başka bir TNF inhibitörü\* veya IL-17 inhibitörü\*\* ile tedaviye geçilmesi değerlendirilmelidir. (Kanıt düzeyi: II\*, IB\*\*; Önerinin gücü B\*, A\*\*; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 9.6±0.5).*

TNFi ile tedavi başarısızlığı olan hastalarda diğer bir TNFi tedavisinin de ilk kullanımdaki kadar olmasa da etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[74,75]</sup> Sekukinumab tedavisi de TNF naif hastalarda olduğundan daha az olsa da TNFi'ne yanıtız olan hastalarda etkilidir.<sup>[76]</sup> axSpA hastalığında TNFi'ne primer yanıtızlık az görülen bir durum olduğu için böyle hastalarda tanı tekrar gözden geçirilmelidir. Tanıdan emin olunursa sekukinumab gibi başka bir yolak üzerinden işleyen bir ilaca geçmek daha akılcı bir yol gibi görünmektedir. Sekukinumaba yan etki nedeniyle kullanamayan hastalarda da uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Sekukinumaba yanıtız hastalarda ise TNFi etkinliğine dair bir çalışma bulunmamaktadır.

#### Öneri 11

*Kalıcı remisyon sağlanan hastalar biyolojik hastalık modifiye edici ajanın azaltılması açısından değerlendirilmelidir (Kanıt düzeyi: II; Önerinin gücü: B; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 8.9±1.3).*

En az 6 aydır ASDAS'a göre inaktif olan hastaların kalıcı remisyonunda olduğu düşünülebilir. Biyolojik DMARD'la-

rın uzun dönemdeki maliyeti ve ilaç azaltma çalışmalarında etkinliğin sürdürülebilir olduğunun gösterilmiş olduğugöz önüne alındığında,<sup>[77-79]</sup> kalıcı remisyon sağlanan hastalarda biyolojik DMARD'ların dozu azaltılabilir veya uygulama aralığı arttırılabilir. İlacın kesilmesi yüksek oranda nükse sebep olduğu için,<sup>[80,81]</sup> biyolojik DMARD'ların azaltılması çok yavaş yapılmalıdır. Kesilme kararı ise hasta ile ortak verilmelidir.

#### Öneri 12

*Dirençli ağrısı veya kısıtlılığı olan, radyografi ile gösterilmiş yapısal hasarı olan hastalarda yaşa bakılmaksızın total kalça artroplastisi düşünülmemelidir; şiddetli, kısıtlayıcı deformitesi olan hastalar için uzmanlaşmış merkezlerde, multidisipliner bir yaklaşımla spinal düzeltici osteotomi uygulanması düşünülebilir (Kanıt düzeyi: IV; Önerinin gücü: C; Çalışma üyelerinin öneriye katılım düzeyi: 8.9±1.1).*

Yapısal hasara bağlı şiddetli ağrısı veya kısıtlılığı olan her yaşta hastada total kalça artroplastisi düşünülmemelidir. Özellikle genç hastalarda çimentosuz protezler tercih edilmelidir. Biz bu öneriye spinal cerrahi uygulamasının "multidisipliner bir yaklaşımla" yapılması gerektiğini ekledik.

#### Tartışma

Burada Türkiye Romatoloji Derneği'nin görevlendirdiği bir komite olarak, axSpA yönetimi için ASAS/EULAR 2016 önerilerini modifiye ederek hazırladığımız önerileri sunduk. Önerilerin modifikasyonundaki öncelikli amacımız ülkemize özgü koşulları ön planda tutarak bu önerileri ülkemize uygun hale getirmektir. Diğer yandan bazı önerilerde, uzman görüşüne dayanan ve uluslararası alanda da kabul görebilecek değişiklikler veya eklemeler de yaptık. Hazırladığımız önerilerin axSpA hastaları ile ilgilenen romatologlara ve diğer branşlardan hekimlere klinik uygulamada yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Önerilerde 7 genel ilke bulunmaktadır. Özetlemek gerekirse, genel ilkeler axSpA hastalarının yönetimindeki temel prensipleri içermektedir. axSpA'nın çeşitli eklem ve eklem dışı bulgularla karakterize kompleks bir hastalık olduğu, multidisipliner bir yaklaşım ile yönetilmesi gerektiği, tedavideki birincil amacın progresif yapısal hasarın önlenmesi ve hayat kalitesinin en üst seviyeye çıkarılması olduğu, non-farmakolojik tedavi yöntemlerinin tüm süreçlerde kullanılması gerektiği, hastalığın tıbbi, bireysel ve toplumsal yük getirdiğinin göz önüne alınarak tedavi planlamasının yapılması gerektiği, hasta ile hekimin tüm süreçte bilgi alışverişi içinde olarak ortak bir hedef doğrultusunda hareket etmesi gerektiği genel ilkeleri





- spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1705–13.
21. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al.; MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.
  22. Wendling D, Lukas C, Prati C, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:275–84.
  23. Machado P, Cerqueira M, Avila-Ribeiro P, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – 2016 update. *Acta Reumatol Port* 2017;42:209–18.
  24. Kiltz U, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Evidence-based recommendations on diagnostics and therapy of axial spondyloarthritis: S3 guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh) in cooperation with the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) [Article in German]. *Z Rheumatol* 2017;76:111–7.
  25. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:8–13.
  26. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:65–73.
  27. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1072–7.
  28. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:556–62.
  29. Sieper J, Hu X, Black CM, Grootsholten K, van den Broek RWM, Kachroo S. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:746–53.
  30. Strand V, Singh JA. Patient burden of axial spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol* 2017;23:383–91.
  31. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455–61.
  32. Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009;68:863–7.
  33. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. 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;75:2114–8.
  34. Danve A, Deodhar AA. Complementary medicine for axial spondyloarthritis: is there any scientific evidence? *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:310–8.
  35. Martindale J, Shukla R, Goodacre J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:512–23.
  36. Westhovens R, Annemans L. Costs of drugs for treatment of rheumatic diseases. *RMD Open* 2016;2:e000259.
  37. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of the spine and sacroiliac joints, as measured by MRI, and the association between clinical and MRI outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000430.
  38. Navarro-Compan V, Ramiro S, Landewe R, et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:874–8.
  39. Machado P, Landewe RB, Braun J, et al. MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2002–5.
  40. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:667–73.
  41. Zangi HA, Ndosu M, Adams J, et al.; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:954–62.
  42. Sudre A, Figueredo IT, Lukas C, Combe B, Morel J. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *Joint Bone Spine* 2012;79:99–100.
  43. Candelas G, Villaverde V, Garcia S, Guerra M, Leon MJ, Canete JD. Benefit of health education by a training nurse in patients with axial and/or peripheral psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int* 2016;36:1493–506.
  44. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002822.
  45. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388–98.
  46. Ramiro S, Landewe R, van Tubergen A, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open* 2015;1:e000153.
  47. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. 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;71:809–16.
  48. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al.; All INFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101–7.
  49. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623–9.

50. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.
51. Poddubnyy D, Rudwaleit 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 Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1616–22.
52. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921–5.
53. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163:409–16.
54. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010952.
55. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243–6.
56. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004800.
57. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004524.
58. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419–21.
59. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.
60. Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002–8.
61. Dubash S, McGonagle D, Marzo-Ortega H. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:77–87.
62. Landewe R, van Tubergen A. Clinical tools to assess and monitor spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:47.
63. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* 2017;19:285.
64. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al.; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–700.
65. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al.; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.
66. Denmark VK, Mayer L. Current status of monoclonal antibody therapy for the treatment of inflammatory bowel disease: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:77–92.
67. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol* 2015;60:575–89.
68. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499–510.
69. Lie E, Lindström U, Zverková-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1515–21.
70. Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, Iannone F, Frediani B, Cantarini L. Different roles of TNF inhibitors in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis: state of the art. *Clin Rheumatol* 2016;35:2631–8.
71. Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, Mader R. Antitumor necrosis factor-alpha therapy associated with inflammatory bowel disease: three cases and a systematic literature review. *J Rheumatol* 2017;44:1088–95.
72. 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;18:145–56.
73. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:1981–5.
74. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157–63.
75. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:343–50.
76. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al.; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571–92.
77. Yates M, Hamilton LE, Elender F, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol* 2015;42:1177–85.
78. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1–6.
79. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1188–94.
80. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1212–5.
81. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65:2211–3.