สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษา

โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่นด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า พ.ศ. 2567

Treatment of Axial Spondyloarthritis with Biologic and Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษา
โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่นด้วย
ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า
โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
พ.ศ. 2567

2024 Thai Rheumatism Association Guideline for the Treatment of Axial Spondyloarthritis with Biologic and Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs

คำนำ

โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่น (axial spondyloarthritis หรือ axSpA) เป็นโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบเรื้อรังและเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขของประเทศ เนื่องจากเป็นโรคที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดรุนแรงและเรื้อรัง ส่งผลให้กระดูกสันหลังติดยึด หรือผิดรูป หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมอาจนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ปัจจุบันนี้นอกจากการรักษาด้วยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ สเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อ และยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคดั้งเดิมแล้ว ยังมียาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่ออกฤทธิ์มุ่งเป้าตามพยาธิกำเนิดของโรค ซึ่งมีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดผลข้างเคียงจากยามาตรฐานเป็นทางเลือกหนึ่งด้วย ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมุ่งเป้าชนิดยาชีววัตถุจึงถูกบรรจุในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis หรือ AS) ในปี พ.ศ. 2566 แต่อย่างไรก็ดียากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่ต้องเฝ้าระวัง รวมทั้งมีราคาแพง ดังนั้นเพื่อให้การรักษา axSpA ด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมุ่งเป้ามีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และมีความคุ้มค่าสูงสุด สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงมีมติให้จัดทำ “แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่นด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า” นี้ขึ้น เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจ และเป็นแนวทางในการใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมุ่งเป้าสำหรับรักษา axSpA ได้อย่างถูกต้องเหมาะสม ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประชาชนทั้งประเทศ

แนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ได้ถูกจัดทำขึ้นตามวิธีมาตรฐานในระดับสากล ซึ่งเกิดจากการทุ่มเทและเสียสละอย่างมากของสมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยที่ได้ร่วมกันระดมกำลังในการสืบค้นและรวบรวมหลักฐานทางการแพทย์อย่างครอบคลุมและทันสมัย ร่วมประชุม อภิปราย แสดงความคิดเห็น และลงมติออกคำแนะนำโดยอ้างอิงจากหลักฐานทางการแพทย์มาพิจารณาประกอบกับประสบการณ์การปฏิบัติงานของผู้เชี่ยวชาญ เพื่อให้ได้คำแนะนำที่ถูกต้องตามหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบัน และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยในบริบทของประเทศไทยได้อย่างเหมาะสม ดังนั้นสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยหวังว่าแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้จะถูกนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้เกี่ยวข้องทุกฝ่าย ทั้งผู้ให้บริการ ผู้รับบริการ และผู้วางนโยบายสาธารณสุขระดับประเทศต่อไป

สารบัญ

คณะกรรมการ 1
ผลประโยชน์ทับซ้อน 2
ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์ 4
หลักการและเหตุผล 5
วิธีการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ 7
หลักการพื้นฐาน 9
สรุปประเด็นสำคัญ 10
ตารางที่ 1 คุณภาพหลักฐานทางการแพทย์ 11
ตารางที่ 2 น้ำหนักคำแนะนำ 11
คำแนะนำที่ 1 12
คำแนะนำที่ 2 13
คำแนะนำที่ 3 13
คำแนะนำที่ 4 14
คำแนะนำที่ 5 14
คำแนะนำที่ 6 15
คำแนะนำที่ 7 16
คำแนะนำที่ 8 17
คำแนะนำที่ 9 17
คำแนะนำที่ 10 18
คำแนะนำที่ 11 19
คำแนะนำที่ 12 19
คำแนะนำที่ 13 20
ประเด็นที่ไม่มีคำแนะนำ 21
อภิธานศัพท์ 23
คำย่อ 25
ภาคผนวก 26
เอกสารอ้างอิง 31

สมาคมรูมาตอลสซึ่มแห่งประเทศไทย THAI RHEUMATISM ASSOCIATION

คณะกรรมการ

รายนามคณะกรรมการอำนวยการ (Steering committee)

แพทย์หญิงประภาพร พิสิษฐ์กุล (ประธาน)
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช
แพทย์หญิงอรรจนี มหรรฆานุเคราะห์
แพทย์หญิงสิริพร มานวธงชัย
แพทย์หญิงสุมาภา ชัยอำนวย
แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล
นายแพทย์รัตตะพล ภัคโชตานนท์
นายแพทย์กานน จตุวรพฤกษ์
แพทย์หญิงประภัสสร อัศวโสตถิ์
แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์ (เลขานุการ)

รายนามคณะทำงาน (Working group)

แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์
แพทย์หญิงอรรจนี มหรรฆานุเคราะห์
แพทย์หญิงปริฉัตร เอื้ออารีวงศา
นายแพทย์รัตตะพล ภัคโชตานนท์
นายแพทย์กานน จตุวรพฤกษ์
แพทย์หญิงพิญทิพย์ งามจรรยาภรณ์
แพทย์หญิงดวงกมล เอี่ยวเรืองสุรัติ
นายแพทย์อรรณพ อรวงศ์ไพศาล
แพทย์หญิงภัทร์นฤน พงศ์กูลเกียรติ
แพทย์หญิงพรสวรรค์ เลียวสุธามาศ
แพทย์หญิงสุมาภา ชัยอำนวย (เลขานุการ)

รายนามสมาชิก (Member)

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
แพทย์หญิงอังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล
นายแพทย์อนวรรถ ซื่อสุวรรณ
แพทย์หญิงสิริพร จุทอง
นายแพทย์วีระพงศ์ ผู้มีธรรม
แพทย์หญิงศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล
แพทย์หญิงศุภราภรณ์ วังแก้ว
แพทย์หญิงพรเพ็ญ อัครวัชรางกูร โก
แพทย์หญิงภัทริยา มาลัยศรี
แพทย์หญิงรุ่งกาณต์ รักษาสกุล
แพทย์หญิงนีรชา สุรภากุล
แพทย์หญิงพิชญา โอเจริญ
แพทย์หญิงพิมพ์ชนก ตันติวงส์
นายแพทย์สิทธิกร ศรีวรภัทรกุล
แพทย์หญิงทิพวัลย์ อ่อนจันทร์
แพทย์หญิงณัฐรดี พุทธินาถ
แพทย์หญิงธีรดา อัศวศักดิ์สกุล
แพทย์หญิงศรัญญา พานิชาภรณ์
นายแพทย์ติณห์ ขำแป้น

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ชื่อ-นามสกุล	สถานที่ทำงาน	การวิจัยหรือการทดลองทางคลินิก	การได้รับเงินสนับสนุนหรือผลตอบแทน	การมีส่วนเกี่ยวพันกับผลประโยชน์ในธุรกิจยานั้นของผู้ใกล้ชิด
กานน จตุวรพฤกษ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ณัฐรดี พุฒินาถ	โรงพยาบาลสิรินธร	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ดวงกมล เอี่ยวเรืองสุรัติ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์ จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	ไม่มี
ติณห์ ขำแป้น	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	โรงพยาบาลราชวิถี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ทิพวัลย์ อ่อนจันทร์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ธีรดา อัศวศักดิ์สกุล	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
นันทนา กสิตานนท์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
นีรชา สุรภากุล	โรงพยาบาลสระบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
บุญจริง ศิริไพฑูรย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด, บริษัท แอมเจน จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท เวียร์ทริศ จำกัด, บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท เคียววะ คิริน จำกัด	ไม่มี
ประภัสสร อัศวโสตถิ์	โรงพยาบาลอุตรดิตถ์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ประภาพร พิสิษฐ์กุล	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ปริฉัตร เอื้ออารีวงศา	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด	บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท แอมเจน จำกัด, บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี
ปารวี ชีวะอิสระกุล	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด	ไม่มี
พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร โก	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา	ไม่มี	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี
พรสวรรค์ เลียวสุธามาศ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พิชญา โอเจริญ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	ไม่มี
พิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท แอมเจน จำกัด	ไม่มี
พิมพ์ชนก ตันติวงส์	โรงพยาบาลขอนแก่น	ไม่มี	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด	ไม่มี
ไพจิตต์ อัศวธนบดี	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ภัทร์นฤน พงศ์กูลเกียรติ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ภัทริยา มาลัยศรี	โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
รัตตะพล ภัคโชตานนท์	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี

รัตนวดี ณ นคร	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
รุ่งกาณต์ รักษาสกุล	โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
วรวิทย์ เลาห์เรณู	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	ไม่มี
วันรัชดา คัชมาตย์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท แอมเจน จำกัด, บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี
วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช	โรงพยาบาลเมดพาร์ค	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
วีระพงศ์ ผู้มีธรรม	โรงพยาบาลพระปกเกล้า	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศรัญญา พานิชาภรณ์	โรงพยาบาลกลาง	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศุภราภรณ์ วังแก้ว	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล	ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิทธิกร ศรีวรภัทรกุล	โรงพยาบาลชลบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิริพร จุทอง	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิริพร มานวธงชัย	คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด	ไม่มี
สุมาภา ชัยอำนวย	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด	บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท แอมเจน จำกัด, บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี
อนวรรถ ซื่อสุวรรณ	โรงพยาบาลวิภาวดี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
อรรจนี มหรรฆานุเคราะห์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี	ไม่มี
อรรณพ อรวงศ์ไพศาล	คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
อังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล	โรงพยาบาลมงกุฎวัฒนะ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
อัจฉรา กุลวิสุทธิ์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ จำกัด	บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีส จำกัด	ไม่มี

ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

1. กรมบัญชีกลาง
2. โรงพยาบาลสงฆ์
3. โรงพยาบาลกลาง
4. โรงพยาบาลทุ่งสง
5. โรงพยาบาลราชบุรี
6. โรงพยาบาลบุรีรัมย์
7. โรงพยาบาลเลิดสิน
8. โรงพยาบาลพุทธโสธร
9. โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
10. โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
11. โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี
12. โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
13. โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช
14. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
15. คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
16. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
17. คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
18. ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

หลักการและเหตุผล

โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่น (axial spondyloarthritis หรือ axSpA) เป็นโรคข้ออักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุที่มีการอักเสบเรื้อรังของกระดูกสันหลัง ข้อต่อกระดูกเชิงกราน ข้อรยางค์ เส้นเอ็น และจุดเกาะเอ็น ถึงแม้ว่าอาการทางข้อจะเป็นลักษณะเด่นของโรคนี้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมักมีลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการอักเสบของอวัยวะอื่นร่วมด้วย เช่น ไข้ อ่อนเพลีย ซีด ม่านตาอักเสบ ผื่นสะเก็ดเงิน ลำไส้อักเสบ เป็นต้น หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว อาจก่อให้เกิดข้อผิดรูป ทุพพลภาพ และมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรค ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีข้อพิการผิดรูปอย่างถาวร เป็นกลยุทธ์ที่สำคัญที่จะช่วยป้องกันภาวะทุพพลภาพ ยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและลดอัตราตายในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ การรักษาในปัจจุบันประกอบด้วย การรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การประคบอุ่น การกายภาพบำบัดข้อ เพื่อลดข้อติดผิดรูป และการรักษาด้วยยาเพื่อลดการอักเสบและอาการปวด ได้แก่ ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug หรือ NSAID) ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคดั้งเดิม (conventional disease modifying anti-rheumatic drug หรือ csDMARD) ได้แก่ ซัลฟาซาลาซีน (sulfasalazine) เมทโทรเทรกเซท (methotrexate) เลฟลูโนไมล์ (leflunomide) เป็นต้น และการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อ สำหรับข้อขนาดใหญ่อักเสบ หรือรอบเส้นเอ็นที่มีการอักเสบ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือเกิดผลข้างเคียงต่อการรักษามาตรฐาน ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่ออกฤทธิ์มุ่งเป้าตามพยาธิกำเนิดของโรค ได้แก่ ยาชีววัตถุ (biologic DMARD หรือ bDMARD) และยาสังเคราะห์มุ่งเป้า (targeted synthetic DMARD หรือ tsDMARD) ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ ยากลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบของข้อจนทำให้โรคสงบ รวมทั้งสามารถป้องกันข้อผุกร่อนและพิการได้ ปัจจุบัน ยา bDMARD กลุ่ม tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) จึงถูกบรรจุในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis) ในปี พ.ศ. 2566 จึงส่งผลให้มีผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเข้าถึงการรักษานี้มากขึ้น แต่สิ่งที่ต้องระวัง คือยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้นและระยะยาวที่ต้องติดตามและเฝ้าระวังหลายประการ เช่น เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดรุนแรง การติดเชื้อฉวยโอกาส วัณโรค งูสวัด ไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ ระดับไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง เป็นต้น นอกจากนี้ยานี้มีราคาแพงและอาจจะต้องใช้รักษาผู้ป่วยในระยะยาว ดังนั้นการบริหารยาอย่างถูกต้อง เหมาะสม ปลอดภัย และคุ้มค่าจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงได้พัฒนา “แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่นด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า” สำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม โดยมีจุดประสงค์เพื่อเป็นแนวทางให้การรักษาผู้ป่วย axSpA ด้วยยา bDMARD และ tsDMARD เป็นไปอย่างถูกต้อง เหมาะสม และอยู่ในแนวทางเดียวกันตามมาตรฐานและหลักฐานทางการแพทย์ รวมทั้งมีความคุ้มค่า ซึ่งคาดว่าจะทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประเทศ

อนึ่งแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้มิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ แต่เป็นเพียงการแสดงความเห็นร่วมกันของผู้เชี่ยวชาญโดยอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจ และเป็นแนวทางแนะนำการดูแลรักษาอย่างกว้างๆ ตามหลักฐานทางการแพทย์และประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้ได้ตามความเหมาะสม เนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ต่าง ๆ ได้มาจากการวิจัยและรายงานผลจากอาสาสมัครจำนวนหนึ่ง ซึ่งอาสาสมัครที่อยู่ในงานวิจัยเหล่านั้นอาจมีปัจจัยหลายประการที่แตกต่างจากผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ

กรรมพันธุ์ สุขภาพโดยทั่วไป โรคร่วมอื่น ๆ เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาหรือเกิดผลข้างเคียงแตกต่างกันออกไป นอกจากนี้การรายงานผลจากงานวิจัยนั้นเป็นค่าเฉลี่ยทางสถิติ จึงมิได้หมายความว่าการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยทั่วไปในเวชปฏิบัตินั้นจะได้ผลตรงตามงานวิจัยเหล่านั้น ยิ่งไปกว่านั้นในการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายในเวชปฏิบัติยังมีปัจจัยอื่นที่ต้องคำนึงถึง ได้แก่ เศรษฐานะของผู้ป่วย ภาวะทางจิตใจ สภาพแวดล้อมทางสังคม ศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล รวมถึงระบบการบริการทางสาธารณสุขในแต่ละภาคส่วน ดังนั้นการตัดสินใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาลอีกด้วย

วิธีการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ

อายุรแพทย์โรคข้อ 46 ท่านที่ปฏิบัติงานในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาลขนาดเล็ก กลางและใหญ่ และโรงพยาบาลเอกชนทั่วประเทศได้เข้าร่วมการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ คณะกรรมการฯ ประกอบด้วยคณะกรรมการอำนวยการ (steering committee) ซึ่งเป็นตัวแทนจากโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาลและเอกชน จำนวน 15 ท่าน และคณะทำงาน (working group) ประกอบด้วยตัวแทนแพทย์จากโรงเรียนแพทย์ 7 สถาบัน จำนวน 13 ท่าน ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางการแพทย์เพื่อประกอบการพิจารณาการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยใช้วิธีการตามแนวทางของ Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)[1]

1. เลือกหัวข้อพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ

คณะทำงานฯ มีการประชุมครั้งแรกเมื่อ 19-20 สิงหาคม 2566 และมีมติว่าแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้พัฒนาขึ้นสำหรับสำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม โดยจะครอบคลุมเฉพาะการรักษา axSpA ด้วยยา bDMARD และ tsDMARD ทุกตัวที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยจนถึงเดือนสิงหาคม 2566 หลังจากนั้นคณะกรรมการฯ และสมาชิกทั้งหมดได้ระดมความคิดโดยทำงานกันเป็นกลุ่มย่อย เพื่อเสนอคำถามทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง เมื่อรวบรวมคำถามทั้งหมดได้แล้วที่ประชุมลงมติเพื่อเลือกคำถามทางคลินิกที่คณะกรรมการฯ พิจารณาแล้วว่ามีความสำคัญและมีความหลากหลายในเชิงปฏิบัติ โดยที่ประชุมมีมติเลือกคำถามทางคลินิกที่สำคัญ 8 ประเด็น ซึ่งประกอบ 1) เกณฑ์การเริ่มยา 2) ชนิดของยาที่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยภาวะต่าง ๆ ได้แก่ กระดูกสันหลังอักเสบ ข้อรยางค์อักเสบ ม่านตาอักเสบ หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร มะเร็ง ไวรัสตับอักเสบบี วัณโรค 3) รูปแบบการให้ยา ได้แก่ การให้เป็นยาเดี่ยว หรือยาผสมร่วมกับ csDMARD 4) การประเมินผลและติดตามการรักษา 5) การรักษาแบบเข้มงวด 6) การปรับยาเมื่อโรคสงบ 7) การปรับยาเมื่อไม่ตอบสนองต่อยา bDMARD และ tsDMARD ชนิดแรก และ 8) การปรับยาเมื่อโรคกำเริบ *(ภาคผนวก 1)*

2. รวบรวมหลักฐานและทบทวนวรรณกรรม

หลังจากนั้นคณะทำงานได้ร่วมกันค้นหาและทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์อย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline (PubMed®) โดยใช้ Medical subject heading (MeSH) หรือ Keyword ที่เกี่ยวข้อง *(ภาคผนวก 2)* เพื่อค้นหาหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ตอบคำถามเหล่านี้ ทั้งนี้คณะทำงานฯ ได้สืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลที่ตีพิมพ์จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2566 และเลือกเฉพาะการศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น ในขั้นแรกคณะทำงาน ฯ เลือกเฉพาะการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) แต่ถ้าไม่พบ หรือเป็นงานวิจัยที่คุณภาพต่ำหรือข้อมูลไม่ทันสมัย ก็เลือกงานวิจัยที่มีคุณภาพลำดับถัดไป ได้แก่ การศึกษาแบบสุ่ม (randomized control trial) และการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต (observational study) โดยเป็นการศึกษาในอาสาสมัคร axSpA แต่ถ้าไม่พบงานวิจัยในโรคนี้จึงพิจารณาเลือกงานวิจัยในผู้ป่วยโรคข้อชนิดอื่นที่มีลักษณะทางคลินิกใกล้เคียงกัน เช่น โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นต้น เพื่ออนุมานข้อมูลและนำไปประกอบการพิจารณาการออกคำแนะนำสำหรับ axSpA ต่อไป

3. เสนอและลงมติเลือกแนวทางเวชปฏิบัติ

คณะกรรมการอำนวยการฯ คณะทำงานฯ และสมาชิกฯ ทั้งหมดได้เข้าร่วมประชุมพร้อมกันเมื่อวันที่ 20-21 มกราคม 2567 เพื่อรับฟังผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและเสนอแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยทำงานเป็นกลุ่มย่อยเพื่อระดมความคิด หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติเลือกคำแนะนำที่เหมาะสม

การลงมติใช้วิธี nominal group process แบบลงคะแนนลับด้วยออนไลน์แอปพลิเคชัน โดยมีการลงคะแนนในแต่ละคำแนะนำได้ 2 รอบ ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การลงมติรอบแรก

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นอยู่ระหว่างร้อยละ 70 ถึง 74.99 ให้เปิดการอภิปรายทั้งจากผู้ที่เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้น หลังจากนั้นให้ลงมติใหม่รอบที่สอง

เกณฑ์การลงมติรอบที่สอง

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุม

คุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (level of evidence)[2] (ตารางที่ 1) และน้ำหนักคำแนะนำ (grade of recommendation) อ้างอิงจากแนวทางของ GRADE[3] (ตารางที่ 2) สุดท้ายที่ประชุมลงมติถึงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) ของคำแนะนำเหล่านั้น

หลังจากได้แนวทางเวชปฏิบัติ ฯ เบื้องต้นแล้ว สมาคม ฯ ได้ทำประชาพิจารณ์สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้ โดยได้ขอความคิดเห็นจากองค์กรหรือสถาบันที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ ฯ และโรงพยาบาลรัฐบาลที่มีอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มปฏิบัติงานอยู่ นอกจากนี้คณะทำงาน ฯ ยังได้นำเสนอคำแนะนำทั้งหมด พร้อมแสดงหลักฐานทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย เมื่อวันที่ 9 มีนาคม 2567 หลังจากนั้นได้เปิดให้มีการอภิปรายและแสดงความคิดเห็นอย่างอิสระ ท้ายที่สุดคณะทำงานฯ ได้รวบรวมความเห็นและคำแนะนำต่าง ๆ แล้วนำมาแก้ไขและปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติฯ ตามความเหมาะสมจนได้เป็นแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับปัจจุบัน อนึ่ง สมาคมฯ จะพิจารณาปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ เมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้องตามความเหมาะสม นอกจากนี้สมาคม ฯ มีแผนติดตามผลการใช้แนวทางเวชปฏิบัติ โดยการเก็บข้อมูลแบบพหุสถาบันต่อไปในอนาคต

THAI RHEUMATISM ASSOCIATION

หลักการพื้นฐาน

คำอธิบาย
แนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้มิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้ได้ตามความเหมาะสม
การเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ควรพิจารณาประเมินความคุ้มค่าโดยการเปรียบเทียบความเสี่ยงกับประโยชน์ที่จะได้รับ โดยอาศัยลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ระดับความรุนแรงของโรค ลักษณะเฉพาะของโรคทั้งอาการทางข้อและอาการนอกข้อ โรคร่วม และการรักษาอื่น
พิจารณาใช้การตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย โดยพิจารณาถึงปัจจัยทางเศรษฐกิจ สังคม ต้นทุนทางสังคม และทรัพยากร รวมทั้งศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล
พิจารณาปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง เช่น อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินหายใจ จักษุแพทย์ เป็นต้น เพื่อร่วมรักษา ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล
bDMARD และ tsDMARD ที่แนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้ครอบคลุมเฉพาะยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยจนถึงพุทธศักราช 2566 ได้แก่ • Tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) ได้แก่ adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab • Interleukin 17 inhibitor (IL-17i) ได้แก่ ixekizumab, secukinumab • Janus kinase inhibitor (JAKi) ได้แก่ baricitinib, tofacitinib
bDMARD ได้แก่ TNFi และ IL-17i
Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (TNFi mAb) ได้แก่ adalimumab, golimumab, infliximab
Tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein (TNF-r-Fc fusion protein) ได้แก่ etanercept
tsDMARD หมายถึง JAKi
csDMARD ได้แก่ sulfasalazine, methotrexate, leflunomide
ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ได้รับการยอมรับตาม “คำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน” โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ฉบับที่ 4 สามารถนำมาใช้ในการรักษา axSpA ตามแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้ได้เหมือนยาชีววัตถุต้นแบบ

สรุปประเด็นสำคัญ

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่น ด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน*	น้ำหนักคำแนะนำ#	ความเห็นพ้องต้องกัน$
ให้พิจารณาเริ่มการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD เมื่อมีลักษณะตามเกณฑ์เหล่านี้ครบทุกข้อ ได้แก่ • โรคกำเริบ กล่าวคือ BASDAI ≥ 4 หรือ ASDAS ≥ 2.1 • ไม่ตอบสนองต่อยา NSAID ในขนาดรักษาที่ผู้ป่วยทนได้นานอย่างน้อย 1 เดือน หรือมีข้อห้ามใช้ • ไม่ตอบสนองต่อ csDMARD ในขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 1 ชนิดนานอย่างน้อย 3 เดือน หรือมีข้อห้ามใช้	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	92%
แนะนำยากลุ่ม TNFi เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีข้อแกนอักเสบเด่น	สูง	แนะนำอย่างยิ่ง	97%
แนะนำยากลุ่ม TNFi หรือ IL-17i เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีข้อรยางค์อักเสบเด่น	ปานกลาง-ต่ำ	แนะนำอย่างยิ่ง	97%
แนะนำยากลุ่ม TNFi mAb เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีม่านตาอักเสบร่วมด้วย	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	97%
อาจพิจารณาให้ csDMARD อย่างน้อย 1 ชนิดร่วมกับ bDMARD/tsDMARD	ปานกลาง-ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	94%
ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อวัณโรคแนะนำเลือก IL-17i หรือ TNF-r-Fc fusion protein เป็นยาลำดับแรก ผู้ป่วยที่กำลังติดเชื้อวัณโรคให้หลีกเลี่ยงใช้ยากลุ่ม TNFi mAb ผู้ป่วยที่มีวัณโรคแฝงและจำเป็นต้องได้รับ bDMARD/tsDMARD อาจพิจารณาการรักษาด้วย IL-17i ผู้ป่วยที่มีวัณโรคแฝงและจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม TNFi อาจพิจารณารักษาวัณโรคแฝงก่อน	ปานกลาง-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	91%
ผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแนะนำให้ยาต้านไวรัสควบคู่กับ bDMARD/tsDMARD หรือให้พิจารณาปรึกษาอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นลบ และ anti-HBc IgG เป็นบวก สามารถให้ bDMARD/tsDMARD ได้ด้วยความระมัดระวัง โดยอาจพิจารณาให้ยาต้านไวรัสควบคู่กับ bDMARD/tsDMARD และปรึกษาอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	94%
ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งควรใช้ bDMARD/tsDMARD ด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะยากลุ่ม JAKi	ปานกลาง	แนะนำอย่างยิ่ง	94%
ผู้ป่วยตั้งครรภ์อาจพิจารณาการรักษาด้วย TNFi ได้จนถึงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
แนะนำให้ติดตามผลการรักษาอย่างน้อยทุก 3-6 เดือนด้วยดัชนีการประเมินภาวะของโรค ได้แก่ ASDAS หรือ BASDAI	ต่ำ-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน ให้พิจารณาลดขนาดยาหรือเพิ่มระยะห่างในการบริหาร bDMARD/tsDMARD ทั้งนี้ไม่แนะนำให้หยุดยาทันที	สูง-ปานกลาง	แนะนำอย่างยิ่ง	100%
กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TNFi ให้พิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็น TNFi ชนิดอื่นหรือ IL-17i หรือ JAKi	ต่ำ-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
กรณีที่โรคกำเริบภายหลังลดหรือหยุดให้พิจารณาเริ่ม bDMARD/tsDMARD เมื่อ ASDAS ≥ 2.1 หรือ BASDAI ≥ 4 หรือ มี ASDAS เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.1 หรือ BASDAI เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	94%

คำย่อ:- ASDAS; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI; Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, bDMARD; biologic disease modifying anti-rheumatic drug, csDMARD; conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug, IL7; interleukin-17, JAKi; Janus kinase inhibitor, LoE; level of evidence, NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drug, SoR; strength of recommendation, TNF; tumor necrosis factor, TNF mAb; tumor necrosis factor monoclonal antibody, TNF-r-Fc fusion protein ; tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein, tsDMARD; targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug

หมายเหตุ :- *ตารางที่ 1 Level of evidence, #ตารางที่ 2 Strength of recommendation, $ Agreement

ตารางที่ 1 คุณภาพหลักฐานทางการแพทย์ (Level of evidence)

รูปแบบงานวิจัย	คุณภาพหลักฐานเบื้องต้น	คุณภาพลดลงเมื่อ	คุณภาพสูงขึ้นเมื่อ	คุณภาพหลักฐาน
งานวิจัยแบบสุ่ม	สูง	ความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ (Risk of bias) - 1 รุนแรง - 2 รุนแรงมาก	ขนาดผลลัพธ์ +1 ใหญ่ +2 ใหญ่มาก	สูง
	กลาง	ความไม่สอดคล้องกัน (Inconsistency) - 1 รุนแรง - 2 รุนแรงมาก โดยทางอ้อม (Indirectness) - 1 รุนแรง - 2 รุนแรงมาก ความไม่แม่นยำ (Imprecision) - 1 รุนแรง - 2 รุนแรงมาก	การตอบสนองต่อปริมาณยา (Dose response) +1 มีการตอบสนองแบบไล่ระดับตามปริมาณยา ปัจจัยรบกวน (All plausible residual confounding) +1 พบปัจจัยรบกวนซึ่งอาจลดขนาดผลลัพธ์ของงานวิจัย +1 พบปัจจัยรบกวนซึ่งอาจให้ผลลวง	ปานกลาง
งานวิจัยแบบเฝ้าสังเกต	ต่ำ	ความเอนเอียงในการตีพิมพ์ (Publication bias) -1 มีแนวโน้ม -2 มีแนวโน้มสูง		ต่ำ
	ต่ำมาก			ต่ำมาก

ตารางที่ 2 น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of recommendation)

น้ำหนักคำแนะนำ	ความหมาย
1. แนะนำอย่างยิ่ง	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า **(ควรทำ) หรือ** ความมั่นใจของคำแนะนำ**ไม่**ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย **(ไม่ควรทำ)**
2. แนะนำแบบมีเงื่อนไข	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ แต่อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม **(น่าทำ) หรือ** ความมั่นใจของคำแนะนำ**ไม่**ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น **(ไม่น่าทำ)**

คำแนะนำที่ 1

ให้พิจารณาเริ่มการรักษาด้วย bDMARD หรือ tsDMARD เมื่อมีลักษณะตามเกณฑ์เหล่านี้ครบทุกข้อ ได้แก่

- **โรคกำเริบกล่าวคือ มี BASDAI ≥ 4 หรือ ASDAS ≥ 2.1**
- **ไม่ตอบสนองต่อยา NSAID ในขนาดรักษาที่ผู้ป่วยทนได้นานอย่างน้อย 1 เดือน หรือมีข้อห้ามใช้**
- **ไม่ตอบสนองต่อ csDMARD ในขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 1 ชนิดนานอย่างน้อย 3 เดือน หรือมีข้อห้ามใช้**

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 92

คำแนะนำนี้ได้แนวทางมาจากเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร axSpA เข้าร่วมงานวิจัยแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ bDMARD ได้แก่ infliximab[4], adalimumab[5], etanercept[6], golimumab[7], secukinumab[8-11], ixekizumab[12-15], brodalumab[16,17], และ tsDMARD ได้แก่ tofacitinib[18] รวมทั้งคำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษา axSpA ของสถาบันหรือองค์กรนานาชาติ ได้แก่ Assessment of SpondyloArthritis international Society- European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR)[19], American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SPATAN)[20], Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR)[21] และ Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR)[22] พบเกณฑ์ดังนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย axSpA ตามเกณฑ์การจำแนกโรค
2. มีโรคกำเริบตามเกณฑ์การประเมินด้วย Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) เท่ากับหรือมากกว่า 4 หรือ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) เท่ากับหรือมากกว่า 2.1 หรือตรวจพบ C-reactive protein (CRP) สูง
3. ได้รับ NSAID ขนาดสูงสุดที่ใช้รักษา axSpA อย่างน้อย 1-2 ชนิดติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2-12 สัปดาห์
4. หากผู้ป่วยได้รับ csDMARD อยู่จะต้องได้รับขนาดคงที่เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์

ทั้งนี้ผู้เชี่ยวชาญได้ปรับเกณฑ์การเริ่มยาในบางประเด็นให้เข้ากับคนไทยและบริบทของประเทศ เช่น จำนวนของ NSAID ผู้เชี่ยวชาญเกินกึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 56) มีความเห็นว่าควรเริ่ม bDMARD/tsDMARD ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาหรือเกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงต่อ NSAID 1 ชนิด เนื่องจากผู้ป่วยอาจจะไม่ต้องการเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจาก NSAID อีก ในขณะที่ผู้เชี่ยวชาญบางส่วนเห็นว่าอาจจะลองใช้ NSAID กลุ่มอื่นได้ แต่เนื่องจากการลงมติไม่ผ่านเกณฑ์ร้อยละ 75 คำแนะนำนี้จึงไม่ระบุจำนวน NSAID ที่ควรได้รับก่อนการพิจารณาการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD แต่แนะนำเพียงกำหนดระยะเวลาการใช้ NSAID คือให้รักษาด้วย NSAID ติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือนแล้วถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษาจึงพิจารณาเริ่ม bDMARD/tsDMARD สำหรับ csDMARD นั้น ถึงแม้คำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติในต่างประเทศไม่แนะนำการรักษาด้วย csDMARD สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อแกนอักเสบเป็นอาการเด่น เนื่องจากมีประสิทธิภาพไม่ดี แต่ปัจจุบัน bDMARD/tsDMARD ยังมีราคาแพง ทำให้มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่สามารถเข้าถึงยาได้ ในทางปฏิบัติจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย

csDMARD ในขนาดมาตรฐาน *(ภาคผนวก 3)* ไปก่อน ถ้าไม่ได้ผลจึงพิจารณาการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD นอกจากนี้ csDMARD ยังมีประสิทธิภาพดีสำหรับผู้ที่มีข้อรยางค์อักเสบอีกด้วย

คำแนะนำที่ 2

แนะนำยากลุ่ม TNFi เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีข้อแกนอักเสบเด่น

คุณภาพของหลักฐาน สูง, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างยิ่ง, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 97

ในผู้ป่วยที่มีข้อแกนอักเสบเด่น ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้เลือกใช้ยากลุ่ม TNFi เป็นยาลำดับแรก ถ้าผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามหรือไม่มีประวัติแพ้ยามาก่อน เนื่องจากหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพของ TNFi มีคุณภาพสูง โดยเป็นข้อมูลจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานชนิดเครือข่าย (systematic review and network meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิผลของ bDMARD/tsDMARD ใน axSpA พบว่า TNFi มีประสิทธิผลดีกว่า IL-17i, IL-6 inhibitor, IL-12/23 inhibitor, phosphodiesterase-4 inhibitor, sulfasalazine และ ยาหลอก ถึงแม้ว่า TNFi อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงชนิดไม่รุนแรงมากกว่า IL-17i เล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับผลข้างเคียงรุนแรงไม่ต่างกัน (คุณภาพสูง)[23] ความมั่นใจของคำแนะนำนี้อยู่ในระดับสูง เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์มีอคติต่ำ ทำให้ผู้เชี่ยวชาญมั่นใจว่ามาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและน่าจะคุ้มค่า

คำแนะนำที่ 3

แนะนำยากลุ่ม TNFi หรือ IL-17i เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีข้อรยางค์อักเสบเด่น

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำ, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างยิ่ง, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 97

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ head-to-head ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ bDMARD/tsDMARD ในผู้ป่วย axSpA ที่มีข้อรยางค์อักเสบร่วมด้วย ผู้เชี่ยวชาญจึงให้คำแนะนำโดยอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินซึ่งเป็นโรคในกลุ่มเดียวกับโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบยึดติดและมีข้อรยางค์อักเสบได้บ่อย การศึกษาแบบสุ่ม (คุณภาพปานกลาง) และการศึกษาแบบสุ่มทดลองแบบเปิด (คุณภาพต่ำ) ในผู้ป่วยข้ออักเสบสะเก็ดเงิน แสดงให้เห็นว่า IL-17i (ixekizumab, secukinumab) และ TNFi (adalimumab) มีประสิทธิผลที่ไม่แตกต่างกัน[24,25] สำหรับ JAKi มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลของ upadacitinib กับ adalimumab ในผู้ป่วยข้ออักเสบสะเก็ดเงินพบว่า upadacitinib 30 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดสูงมีประสิทธิภาพดีกว่า adalimumab แต่ upadacitinib 15 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก adalimumab (คุณภาพปานกลาง)[26] เนื่องจาก upadacitinib ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าข้อมูลดังกล่าวยังไม่เพียงพอสำหรับการอนุมานข้อมูลดังกล่าวและแนะนำให้เลือกใช้ JAKi ชนิดอื่นที่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็นลำดับแรกในการรักษา axSpA ที่มีข้อรยางค์อักเสบเด่น

คำแนะนำที่ 4

แนะนำยากลุ่ม TNFi monoclonal antibody เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีม่านตาอักเสบ

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 97

เนื่องจากไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของ bDMARD/tsDMARD สำหรับการรักษาม่านตาอักเสบ (uveitis) ใน axSpA โดยตรง ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำโดยการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานชนิดเครือข่ายจากการศึกษาแบบสุ่ม เพื่อประเมินอุบัติการณ์ของภาวะม่านตาอักเสบใน axSpA ที่ได้รับการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD พบว่าอัตราการเกิดม่านตาอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (TNFi mAb) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TNF receptor-Fc fusion protein (TNF-r-Fc fusion protein), IL-17i, และยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่ต่างจากยากลุ่ม JAKi (คุณภาพปานกลาง)[27] อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญพิจารณาว่างานวิจัยดังกล่าวอาจมีอคติที่เกิดจากการเลือกตัวอย่าง (selection bias) เนื่องจากผู้ป่วยที่เคยมีม่านตาอักเสบแล้วมักไม่ได้เข้าร่วมงานวิจัย IL-17i หรือ JAKi ในขณะที่ผู้ป่วยที่เคยมีม่านตาอักเสบมีโอกาสเข้าร่วมในงานวิจัย TNFi mAb มากกว่างานวิจัยยาชนิดอื่น เนื่องจากมีรายงานว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาม่านตาอักเสบได้ ดังนั้นจึงอาจทำให้อุบัติการณ์ของม่านตาอักเสบในงานวิจัยเหล่านี้ไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำว่าในผู้ป่วยที่มีม่านตาอักเสบร่วมด้วย แนะนำให้เลือกยากลุ่ม TNFi mAb เป็นลำดับแรก ในกรณีที่มีข้อห้ามหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ TNFi mAb ได้อาจพิจารณาเป็น IL-17i หรือ JAKi เป็นลำดับถัดไป

คำแนะนำที่ 5

อาจพิจารณาให้ csDMARD อย่างน้อย 1 ชนิดร่วมกับ bDMARD หรือ tsDMARD

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำ, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 94

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มไม่ปกปิดใน AS พบว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย adalimumab ร่วมกับ methotrexate สร้างแอนติบอดีต่อยา (antidrug antibody) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ adalimumab อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การตอบสนองต่อยาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (คุณภาพปานกลาง)[28] นอกจากนี้การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ (คุณภาพต่ำ)[29,30] รวมทั้งการศึกษาทางคลินิก (คุณภาพปานกลาง)[31] ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย infliximab แบบยาเดี่ยวหรือ infliximab ร่วมกับ methotrexate แต่ผลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตจากฐานข้อมูลลงทะเบียนขนาดใหญ่พบว่าการให้ methotrexate, sulfasalazine, หรือ methotrexate+sulfasalazine ร่วมกับ TNFi ทำให้ผู้ป่วยยังคงรักษาด้วย TNFi ได้นานกว่าและมีภาวะโรคสงบมากกกว่ากลุ่มที่ได้ TNFi เป็นยาเดี่ยว (คุณภาพต่ำ)[32-34] ในขณะที่ผลการศึกษาอีกการศึกษาหนึ่งไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้ TNFi ร่วมกับ csDMARD กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TNFi เป็นยาเดี่ยว (คุณภาพต่ำ)[35] น้ำหนักคำแนะนำนี้จึงเป็นการแนะนำแบบมีเงื่อนไข เนื่องจากผู้เชี่ยวชาญมีความมั่นใจในระดับต่ำสำหรับการให้ csDMARD ร่วมกับ bDMARD/tsDMARD เพราะประโยชน์ทางคลินิกจากการให้ csDMARD ร่วมกับ bDMARD ยังไม่ชัดเจน ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันและมีข้อมูลเฉพาะ TNFi อีกทั้งคุณภาพงานวิจัยดังกล่าวอยู่ในระดับปานกลางถึงต่ำ ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผล

ข้างเคียงหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ csDMARD ให้พิจารณาการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD เป็นยาเดี่ยวได้

คำแนะนำที่ 6

- ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อวัณโรคแนะนำเลือก IL-17i หรือ TNF-r-Fc fusion protein เป็นลำดับแรก
- ผู้ป่วยที่กำลังติดเชื้อวัณโรคให้หลีกเลี่ยงใช้ยากลุ่ม TNFi mAb
- ผู้ป่วยที่มีวัณโรคแฝงและจำเป็นต้องได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมุ่งเป้า อาจพิจารณาการรักษาด้วย IL17i
- ผู้ป่วยที่มีวัณโรคแฝงและจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม TNFi อาจพิจารณารักษาวัณโรคแฝงก่อน

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 91

หลักฐานจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่าผู้ป่วย axSpA เมื่อได้รับการรักษาด้วย TNFi มีความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคสูงกว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก NSAID และ csDMARD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่ายากลุ่ม TNFi mAb มีความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคสูงกว่า TNF-r-Fc fusion protein (คุณภาพปานกลาง)[36] สำหรับ IL-17i พบว่าในผู้ป่วย axSpA ผู้ป่วยสะเก็ดเงิน และข้ออักเสบสะเก็ดเงินมีความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคต่ำกว่า TNFi อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยหลักฐานดังกล่าวเป็นการอนุมานจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตชนิด nested case control (คุณภาพต่ำมาก)[37] ส่วน tsDMARD ไม่มีการศึกษาประเด็นนี้ใน axSpA โดยตรง แต่พบการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานชนิดเครือข่ายในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าการรักษาด้วย tsDMARD ทั้ง baricitinib, filgotinib, tofacitinib และ upadacitinib ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดวัณโรคเมื่อเทียบกับยาหลอกและ TNFi (adalimumab) (คุณภาพปานกลาง)[38] อย่างไรก็ดีผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) ไม่เห็นด้วยสำหรับการแนะนำ JAKi ในผู้ป่วยวัณโรคในขณะนี้ เนื่องจากการศึกษาการเกิดวัณโรคจากการรักษาด้วย tsDMARD ไม่ได้ศึกษาใน axSpA โดยตรง นอกจากนี้ baricitinib ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศไทยสำหรับการรักษา axSpA ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงให้แนะนำเฉพาะการใช้ IL-17i และ TNF-r-Fc fusion protein สำหรับผู้ป่วยวัณโรคในระยะต่าง ๆ ตามหลักฐานข้างต้น โดยให้หลีกเลี่ยง TNFi mAb ในผู้ที่กำลังติดเชื้อวัณโรค เคยเป็นวัณโรค หรือมีวัณโรคแฝง (latent tuberculosis) สำหรับผู้ที่ตรวจพบว่ามีวัณโรคแฝงหากจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย TNFi อาจพิจารณารักษาวัณโรคแฝงร่วมด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์และผู้ป่วยด้วย โดยอาจพิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ อายุรแพทย์โรคติดเชื้อหรือโรคระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น ในกรณีที่ผู้ป่วย axSpA ติดเชื้อวัณโรคและอยู่ในระหว่างการรักษาวัณโรค โดยทั่วไปไม่แนะนำให้รักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมุ่งเป้า แต่หากมีโรคกำเริบรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมุ่งเป้าโดยไม่มีทางเลือกอื่น ให้พิจารณาหลีกเลี่ยงการรักษาด้วย TNFi mAb

คำแนะนำที่ 7

- ผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแนะนำให้ยาต้านไวรัสควบคู่กับ bDMARD หรือ tsDMARD หรือให้พิจารณาปรึกษาอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร
- ผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นลบและ anti-HBc IgG เป็นบวกสามารถให้ bDMARD หรือ tsDMARD ได้ด้วยความระมัดระวัง โดยอาจพิจารณาให้ยาต้านไวรัสควบคู่กับ bDMARD หรือ tsDMARD และปรึกษาอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 94

แนะนำให้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis B) เมื่อจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD เนื่องจากมีโอกาสเกิดไวรัสตับอักเสบกำเริบสูง คำแนะนำนี้เป็นการอนุมานข้อมูลมาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของการศึกษาเฝ้าสังเกตในผู้ป่วยข้ออักเสบ โรคผิวหนัง และโรคระบบทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาด้วย bDMARD พบว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง คือตรวจพบ hepatitis B surface antigen (HBsAg) มีโอกาสเกิดไวรัสตับอักเสบบีกำเริบได้มากกว่าผู้ที่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้วหายแล้ว คือตรวจไม่พบ HBsAg แล้วแต่ตรวจพบ anti-hepatitis B core ชนิด immunoglobulin G (anti-HBc IgG) (คุณภาพต่ำมาก) (HBsAg-, anti-HBc IgG+)[39] ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน และข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึดและเคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเรื้อรังแล้วหายแล้ว (HBsAg-, anti-HBc IgG+) เมื่อได้รับการรักษาด้วย bDMARD พบไวรัสตับอักเสบกำเริบร้อยละ 1.6 โดยกลุ่มที่ได้รับ TNFi มีไวรัสตับอักเสบกำเริบ (ร้อยละ 1.4) ใกล้เคียงกับ csDMARD (ร้อยละ 1.7) และน้อยกว่า bDMARD ชนิดอื่น (ร้อยละ 6)[40] สำหรับ JAKi มีเพียงร้อยละ 1 ที่มีไวรัสตับอักเสบกำเริบ (คุณภาพต่ำมาก)[41] อัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจะลดลงเมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสควบคู่กับ bDMARD (คุณภาพต่ำมาก)[40]

สำหรับยา secukinumab นั้น มีการศึกษาเฝ้าสังเกตในประเทศจีนในผู้ป่วย axSpA ที่ได้รับการรักษาด้วย secukinumab ทั้งหมด 37 ราย มีผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วย จำนวน 16 ราย พบว่ามีไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ 5 ราย โดย 2 รายไม่ได้รับยาต้านไวรัส และ 3 รายได้รับยาต้านไวรัส และมีผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นลบ และ anti-HBc IgG เป็นบวก จำนวน 21 ราย โดยทั้งหมดนี้ไม่ได้รับยาต้านไวรัส โดยมีผู้ป่วย 1 ราย เกิดไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ (คุณภาพต่ำมาก)[42]

สำหรับยา tofacitinib จากรายงานการติดตามความปลอดภัยด้านยาขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2012 ถึง 2022 พบว่า tofacitinib ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ (คุณภาพต่ำมาก)[43] นอกจากนี้จากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตที่ไต้หวันในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib พบว่าในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสมีภาวะไวรัสตับอักเสบบีกำเริบสูงถึงร้อยละ 33 ในขณะที่ไม่พบการกำเริบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเลย ส่วนผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นลบ และ anti-HBc IgG เป็นบวก พบภาวะไวรัสตับอักเสบบีกำเริบร้อยละ 3.1 (คุณภาพต่ำมาก)[44]

นอกจากนี้อาจพิจารณาปรึกษาอายุรแพทย์โรคทางเดินอาหารเพื่อร่วมรักษา และเฝ้าติดตามไวรัสตับอักเสบกำเริบและผลข้างเคียงต่าง ๆ จากการรักษา น้ำหนักคำแนะนำนี้เป็นการแนะนำแบบมีเงื่อนไข

เนื่องจากการปรึกษาอายุรแพทย์โรคทางเดินอาหารอาจไม่สามารถปฏิบัติได้ในบางกรณี ทั้งนี้ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ ผู้ป่วย รวมทั้งศักยภาพและทรัพยากรของสถานพยาบาลนั้น

คำแนะนำที่ 8

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งควรใช้ bDMARD หรือ tsDMARD ด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะยากลุ่ม JAKi

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างยิ่ง, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 94

คำแนะนำนี้อ้างอิงมาจากการศึกษาแบบสุ่มพบว่าผู้ป่วย axSpA เมื่อได้รับการรักษาด้วย TNFi และ IL-17i อย่างน้อย 24 สัปดาห์มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก, NSAID และ csDMARD แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพปานกลาง)[36,45] ยกเว้นยากลุ่ม TNF-r-Fc fusion นั้นมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และความเสี่ยงสูงกว่า TNFi mAb ด้วย[36] สำหรับ tsDMARD จากการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน และโรคลำไส้อักเสบชนิด inflammatory bowel disease พบว่าความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งไม่ต่างจากยาหลอกและ methotrexate แต่เมื่อเทียบกับ TNFi พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib เกิดมะเร็งทุกชนิดแต่ไม่รวมมะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma skin cancer มากกว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย TNFi อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพปานกลาง)[46] ถึงแม้งานวิจัยจะแสดงให้เห็นว่ายากลุ่มนี้อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง แต่อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาทุกชนิดในงานวิจัยเหล่านี้ค่อนข้างต่ำ คือต่ำกว่าร้อยละ 1 ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าก็สามารถให้การรักษาได้ แต่ควรเฝ้าระวังการเกิดมะเร็ง โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย JAKi

คำแนะนำที่ 9

ผู้ป่วยตั้งครรภ์อาจพิจารณาการรักษาด้วย TNFi ได้จนถึงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง inflammatory bowel disease และโรคออโตอิมมูนพบว่า TNFi เพิ่มความเสี่ยงในการคลอดก่อนกำหนด (preterm birth) การแท้งที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous abortion) และทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย (low birth weight) เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐานชนิดอื่น (คุณภาพต่ำมาก)[47] สำหรับ IL-17i และ JAKi หลักฐานจากการศึกษาเพื่อติดตามความปลอดภัยหลังวางจำหน่าย (post-marketing surveillance) ใน axSpA ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน และสะเก็ดเงินพบว่า ixekizumab[48], secukinumab[49], baricitinib[50], และ tofacitinib[51] พบอัตราการแท้งที่เกิดขึ้นเองและความพิการแต่กำเนิดไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป แต่ข้อมูลค่อนข้างจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในไตรมาสแรก และผู้ป่วยหยุดยาเกือบทั้งหมดหลังทราบว่าตั้งครรภ์ นอกจากนี้การศึกษาเหล่านี้ไม่มีกลุ่มควบคุม (คุณภาพต่ำมาก) tofacitinib มีโมเลกุลขนาดเล็กจึงสามารถผ่านรกได้ นอกจากนี้ข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า tofacitinib ทำให้การพัฒนาการทางร่างกายของตัวอ่อนในครรภ์ของหนูและกระต่ายผิดปกติ[52] ดังนั้น

ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่จึงเห็นด้วยว่ายังไม่ควรแนะนำให้ใช้ IL-17i (ร้อยละ 75) และ JAKi (ร้อยละ 100) ในหญิงตั้งครรภ์จนกว่าจะมีข้อมูลเรื่องความปลอดภัยในขณะตั้งครรภ์มากเพียงพอ

คำแนะนำที่ 10

แนะนำให้ติดตามผลการรักษาอย่างน้อยทุก 3-6 เดือนด้วยดัชนีการประเมินภาวะของโรค ได้แก่ ASDAS หรือ BASDAI

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำ-ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

ในการประเมินผลการรักษาสำหรับโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบมีการประเมินในหลายมิติ ได้แก่ ภาวะของโรค (disease activity) การใช้งาน (function) และคุณภาพชีวิต (health-related quality of life) สำหรับการประเมินภาวะของโรคมีดัชนีประเมินภาวะของโรคที่ได้รับการตรวจสอบคุณสมบัติแล้วพบว่า Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (คุณภาพต่ำ)[53], Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) (คุณภาพต่ำ)[53] และ patient global assessment (คุณภาพต่ำ)[53] มีความเที่ยง (reliability) ความถูกต้อง (validity) และการเปลี่ยนแปลงเมื่อความรุนแรงของของโรคเปลี่ยนแปลงไป (responsiveness) อยู่ในระดับดี นอกจากนี้การประเมินด้วย ASDAS ยังสามารถใช้จำแนกระดับความรุนแรงของโรคได้โดย ASDAS น้อยกว่า 1.3 หมายถึง โรคไม่กำเริบ ASDAS 1.3 ถึงน้อยกว่า 2.1 หมายถึง โรคกำเริบน้อย ASDAS 2.1 ถึง 3.5 โรคกำเริบมาก และ ASDAS มากกว่า 3.5 หมายถึงโรคกำเริบมากที่สุด สามารถแยกภาวะความรุนแรงของโรคได้ดี เกณฑ์นี้มีความจำเพาะถึงร้อยละ 90 ส่วนเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาพบว่าการลดลงของภาวะของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก คือ ASDAS ลดลงเท่ากับหรือมากกว่า 1.1 และการลดลงของภาวะของโรคอย่างมาก (major improvement) คือ ASDAS ลดลงเท่ากับหรือมากกว่า 2.0 นั้นสอดคล้องดีกับการประเมินด้วย BASDAI ลดลงเท่ากับหรือมากกว่า 1.6 และ 2.0 ตามลำดับ (คุณภาพต่ำ)[17] นอกจากนี้ BASDAI และ ASDAS เป็นแบบสอบถามที่มีการแปลเป็นภาษาไทยและได้รับการตรวจสอบแล้วว่ามีคุณภาพดีเทียบเท่ากับแบบสอบถามต้นฉบับภาษาอังกฤษ (คุณภาพต่ำ)[54] แบบสอบถามนี้จึงถูกใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ทำให้อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มส่วนใหญ่คุ้นเคยกับการใช้แบบสอบถามนี้อยู่แล้ว ดังนั้นจึงเหมาะสมที่จะใช้ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย axSpA ในทางคลินิก ส่วนดัชนีการประเมินภาวะของโรคอื่น ๆ ได้แก่ mini-BASDAI (คุณภาพต่ำมาก)[55,56], Simplified ASDAS (คุณภาพต่ำมาก)[57-59] , Alternative ASDAS (คุณภาพต่ำมาก)[60,61] พบว่ามีคุณภาพต่ำและไม่มีการศึกษาเรื่องความเที่ยง BASDAI-based ASDAS formula หรือ BASDAI-based ASDAS (BASDAS) (คุณภาพต่ำ)[62], total back pain (คุณภาพต่ำ)[53], night pain (คุณภาพต่ำ)[53], BASDAI เฉพาะคำถามที่ 5-6 (คุณภาพต่ำ)[53], magnetic resonance imaging of sacroiliac joint (MRI-SIJ) (คุณภาพต่ำ)[53], MRI-Spine (คุณภาพต่ำ)[53], และ CRP (คุณภาพต่ำมาก)[53] มีความเที่ยง ความถูกต้อง และการตอบสนองต่อการรักษาในระดับปานกลางถึงต่ำ ดังนั้นจึงไม่เหมาะสำหรับการประเมินผู้ป่วย axSpA

สำหรับการประเมินการใช้งาน ดัชนีที่ใช้ประเมิน ได้แก่ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (คุณภาพต่ำ)[53] ซึ่งมีความเที่ยงในระดับสูง มีความถูกต้อง และความสามารถในการเปลี่ยนแปลงตามภาวะของโรคในการประเมินผู้ป่วย axSpA ดี แต่ไม่แนะนำสำหรับประเมินผลการรักษาในระยะสั้น เนื่องจาก BASFI เป็นการประเมินการใช้งานของร่างกายที่เป็นอาจเป็นผลมาจากการกำเริบของโรค

ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของกระดูกและข้อที่ถูกทำลายอย่างถาวร ไม่ได้ประเมินภาวะของโรคที่เกิดจากการตอบสนองต่อการรักษาเพียงอย่างเดียว

ถึงแม้จะมีดัชนีสำหรับประเมินคุณภาพชีวิตที่มีคุณภาพดีหลายชนิด เช่น Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index (ASAS-HI) (คุณภาพต่ำ)[53] , SF36 (คุณภาพต่ำ)[53] , EQ5D(คุณภาพต่ำ)[63,64], และ Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL) (คุณภาพต่ำมาก) [63] เป็นต้น แต่อย่างไรการตามคุณภาพชีวิตไม่ได้ขึ้นอยู่กับภาวะของโรคเพียงอย่างเดียว แต่ขึ้นอยู่กับปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ เช่น ภาวะทางจิตใจ เศรษฐกิจ และสังคม ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะนำมาประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในทางคลินิก

คำแนะนำที่ 11

เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน ให้พิจารณาลดขนาดยาหรือเพิ่มระยะห่างในการบริหาร bDMARD หรือ tsDMARD ทั้งนี้ไม่แนะนำให้หยุดยาทันที

คุณภาพของหลักฐาน สูง-ปานกลาง, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างยิ่ง, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

การศึกษาแบบสุ่มพบว่าในผู้ป่วย axSpA ที่เข้าสู่ระยะโรคสงบจากการประเมินด้วย ASDAS น้อยกว่า 1.3 ต่อเนื่องกัน 6-12 เดือน เมื่อหยุดการรักษาด้วย TNFi หรือ IL-17i และติดตามนาน 40-48 สัปดาห์ พบมีโรคกำเริบหลังหยุดยามากกว่าการรักษาด้วย bDMARD อย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพสูงถึงปานกลาง)[65-68] ในขณะที่การลดขนาดยาหรือการเพิ่มระยะห่างในการบริหาร bDMARD ทำให้โรคกำเริบไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วย bDMARD ในขนาดยามาตรฐาน (คุณภาพสูง)[69-71] นอกจากนี้ผลข้างเคียงรุนแรงจากยา การติดเชื้อร้ายแรง การเกิดโรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bDMARD ต่อเนื่องในขนาดมาตรฐาน หรือการลดขนาดยานั้นไม่แตกต่างกัน (คุณภาพสูง)[72] ความมั่นใจของคำแนะนำนี้อยู่ในระดับสูง เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์มีอคติต่ำ ทำให้ผู้เชี่ยวชาญมั่นใจว่ามาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วย

คำแนะนำที่ 12

กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TNFi ให้พิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็น TNFi ชนิดอื่น หรือ IL-17i หรือ JAKi

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำ-ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

คำแนะนำนี้เป็นคำแนะนำแบบมีเงื่อนไข เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ TNFi หรือ IL-17i รวมถึง tsDMARD ใน axSpA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา bDMARD หรือ tsDMARD ชนิดแรก[73] จากการสืบค้นพบหลักฐานเชิงประจักษ์ค่อนข้างจำกัดและคุณภาพค่อนข้างต่ำ กล่าวคือ การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตไปข้างหน้าและการศึกษาแบบเปิด พบว่าผู้ป่วย axSpA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TNFi ชนิดแรก เมื่อเปลี่ยนการรักษาเป็น TNFi ชนิดอื่น หรือ IL-17i พบว่าการรักษาด้วยยาชีว

วัตถุชนิดที่สองยังมีประสิทธิภาพ แต่การตอบสนองต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุมาก่อน (คุณภาพต่ำมาก)[74,75] นอกจากนี้หลักฐานการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตพบว่าผู้ป่วย axSpA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TNFi ชนิดแรก เมื่อเปลี่ยนการรักษาเป็น TNFi อีกชนิดหนึ่งให้ผลการรักษาไม่ต่างจากการเปลี่ยนการรักษาเป็น IL-17i (คุณภาพต่ำ)[76] ในขณะที่ผลการศึกษาโดยนำข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มและเปิดฉลากในภายหลัง (open-label extension) ในผู้ป่วย AS ที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib เมื่อวิเคราะห์แบบ post-hoc พบว่าในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อ TNFi มาก่อนเข้าร่วมการศึกษายังตอบสนองต่อการรักษาด้วย tofacitinib ไม่ต่างจากผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย TNFi มาก่อน (คุณภาพต่ำมาก)[77]

เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประสิทธิผลของ JAKi ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TNFi ค่อนข้างจำกัดทั้งในแง่ปริมาณและคุณภาพเมื่อเทียบกับ IL-17i ทำให้ระดับความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง แต่ผู้เชี่ยวชาญยังคงคำแนะนำ JAKi สำหรับเป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดต่อการรักษาอื่น ๆ

คำแนะนำที่ 13

กรณีที่โรคกำเริบภายหลังลดหรือหยุด bDMARD หรือ tsDMARD ให้พิจารณาเริ่มยาเมื่อ ASDAS ≥ 2.1 หรือ BASDAI ≥ 4 หรือ ASDAS เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.1 หรือ BASDAI เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก, น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข, ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 94

จากสืบค้นข้อมูลไม่พบการศึกษาที่สนับสนุนคำแนะนำนี้โดยตรง ผู้เชี่ยวชาญจึงพิจารณาออกคำแนะนำนี้โดยอ้างอิงจากเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโรคกำเริบที่ใช้ในการศึกษาผลจากการลดขนาดยาในกลุ่ม bDMARD เทียบกับกลุ่มที่ไม่ลดขนาดยาพบว่า มีการใช้เกณฑ์พิจารณาโรคกำเริบจากดัชนีประเมินภาวะโรคดังนี้ BASDAI เท่ากับหรือมากกว่า 4[78-82], ASDAS เท่ากับหรือมากกว่า 2.1[67,68,83,84] หรือมีอาการนอกข้อ (extra-articular manifestation) กำเริบร่วมด้วย[81,85] ในขณะที่บางการศึกษาใช้การเปลี่ยนแปลงดัชนีประเมินภาวะโรคก่อนและหลังการลดหรือหยุดยา คือ BASDAI เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2[86,87] หรืออย่างน้อย 1.5[82] หรือ BASDAI เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50[80] หรือ ASDAS เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.1[83] หรือการพบอาการนอกกระดูกสันหลัง (extra-axial manifestation)[81,85] ซึ่งในกรณีดังกล่าวผู้ป่วยเหล่านี้กลับมารับการรักษาด้วย bDMARD อีกครั้ง ผู้เชี่ยวชาญได้เห็นชอบให้ใช้เกณฑ์ที่อ้างอิงจากดัชนีประเมินภาวะโรคหรือการเปลี่ยนแปลงของดัชนีมาใช้ตัดสินการเริ่มยาใหม่ สำหรับอาการนอกข้อหรืออาการนอกกระดูกสันหลังที่กำเริบนั้น ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่าการกำเริบดังกล่าวอาจจะยังไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD จึงยังไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาในภาวะนี้

ประเด็นที่ไม่มีคำแนะนำ

การปรับ csDMARD เมื่อเริ่มการรักษาด้วย bDMARD หรือ tsDMARD

จากการสืบค้นไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์สำหรับอ้างอิงในการออกคำแนะนำนี้ได้ เนื่องจากในแนวทางเวชปฏิบัติในต่างประเทศไม่แนะนำการรักษาด้วย csDMARD ใน axSpA เนื่องจากมีประสิทธิภาพต่ำ แต่แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย NSAID และถ้าไม่ได้ผลแนะนำให้เปลี่ยนเป็น bDMARD/tsDMARD จึงไม่มีการศึกษาถึงแนวทางการปรับยา csDMARD เดิมที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอยู่ก่อนแล้ว ผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติไม่ออกคำแนะนำในประเด็นนี้

กลยุทธการรักษาแบบเข้มงวด (Tight-control strategy)

จากการทบทวนการศึกษาเพื่อดูประสิทธิผลของการรักษาแบบเข้มงวด พบการศึกษาแบบสุ่มคุณภาพปานกลางใน axSpA เปรียบเทียบประสิทธิผลของ Tight-Control และ Treat-to-Target (TC/T2T) strategy โดยแพทย์นัดหมายผู้ป่วยทุก 4 สัปดาห์ และปรับเพิ่มขนาดการรักษาโดยมีเป้าหมายที่ค่า ASDAS น้อยกว่า 2.1 และคงการรักษานั้นไว้จนครบ 1 ปี เทียบกับการรักษาแบบปกติหรือ Usual Care (UC) โดยแพทย์นัดหมายผู้ป่วยทุก 12 สัปดาห์ และปรับเพิ่มขนาดการรักษาตามแพทย์ผู้วิจัยพิจารณา พบว่าประสิทธิผลไม่ต่างกันที่ 1 ปี โดยประเมินด้วย ASAS-HI 30% improvement อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษารองพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม TC/T2T มีสัดส่วนของ ASAS20 และ ASAS low disease activity มากกว่า UC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ งานวิจัยนี้พบว่า TC/T2T มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ UC จากการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ ภายใต้ระบบสาธารณสุขของประเทศฝรั่งเศสเนเธอร์แลนด์ และเบลเยียม[88]

ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 82 ไม่เห็นด้วยกับการรักษาแบบเข้มงวด เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ากลยุทธการรักษาแบบเข้มงวดเกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยชัดเจน นอกจากนี้กลยุทธดังกล่าวอาจไม่สามารถปฏิบัติได้จริง เนื่องจากต้องติดตามการรักษาทุก 4 สัปดาห์ ซึ่งมีความถี่มากกว่าเวชปฏิบัติทั่วไปในสถานการณ์ปัจจุบัน และอาจไม่คุ้มค่าในบริบทประเทศไทย แต่ผู้เชี่ยวชาญเห็นด้วยว่าการรักษาควรตั้งเป้าหมายให้โรคไม่กำเริบ

เนื่องจากผลการลงมติไม่เห็นด้วยเกินร้อยละ 74.99 ที่ประชุมจึงมีมติไม่ออกคำแนะนำในประเด็นนี้

การปรับยา bDMARD และ tsDMARD เมื่อโรคสงบ

จากการสืบค้นยังไม่พบการศึกษาเพื่อประมินผลจากการลดยา csDMARD เทียบกับ bDMARD/tsDMARD ใน axSpA ที่ได้รับการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD จนโรคสงบ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติไม่ออกคำแนะนำสำหรับการปรับเปลี่ยนการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย bDMARD/tsDMARD จนโรคสงบ เนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุน เพียงพอ และการปฏิบัติในเวชปฏิบัติปัจจุบันมีความหลากหลายมากจนที่ประชุมไม่สามารถหาข้อยุติได้

บทสรุป

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยได้เสนอแนวทางเวชปฏิบัติฯ 13 ประเด็น เพื่อแสดงแนวคิดและนำเสนอแนวทางการรักษา axSpA ด้วย bDMARD และ tsDMARD ที่มีใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน ด้วยหวังว่าอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มมีความรู้ความเข้าใจ และสามารถได้นำไปปฏิบัติได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ส่งผลให้ผู้ป่วย axSpA จะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ และได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาด้วย bDMARD และ tsDMARD อย่างไรก็ตามการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้อาจมีข้อจำกัดหลายประการ เนื่องจากขาดหลักฐานทางการแพทย์ที่มีคุณภาพและน่าเชื่อถือในหลายประเด็น ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้จึงมิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากแนวทางเวชปฏิบัติฯ ได้ตามความเหมาะสม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย ที่จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วยเสมอในเวชปฏิบัติ เป็นต้นว่า สถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละรายทั้งปัจจัยทางกายภาพ สิ่งแวดล้อม และเศรษฐานะ รวมทั้งศักยภาพและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาลนั้น

อภิธานศัพท์

กลยุทธการรักษาแบบเข้มงวด : tight-control strategy

การคลอดก่อนกำหนด : preterm birth

การใช้งาน : function

การตอบสนองต่อปริมาณยา : dose response

การแท้งที่เกิดขึ้นเอง : spontaneous abortion

การเปลี่ยนแปลงเมื่อความรุนแรงของโรคเปลี่ยนแปลง : responsiveness

การรักษาแบบปกติ : usual care

การลดลงของการกำเริบของโรคอย่างมาก : major improvement

การวิเคราะห์อภิมานชนิดเครือข่าย : network meta-analysis

การศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ : systematic review

การศึกษาแบบเฝ้าสังเกต : observational study

การศึกษาแบบสุ่ม : randomized control trial

การศึกษาแบบสุ่มและเปิดฉลากในภายหลัง : open-label extension

การศึกษาเพื่อติดตามความปลอดภัยหลังวางจำหน่าย : post-marketing surveillance

ข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด : ankylosing spondylitis

ข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดข้อแกนเด่น : axial spondyloarthritis

ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน : psoriatic arthritis

ความถูกต้อง : validity

ความเที่ยง : reliability

ความไม่แม่นยำ imprecision

ความไม่สอดคล้องกัน : inconsistency

ความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ : risk of bias

ความเห็นพ้องต้องกัน : agreement

ความเอนเอียงในการตีพิมพ์ : publication bias

คุณภาพชีวิต : health-related quality of life

คุณภาพหลักฐานทางการแพทย์ : level of evidence

โดยทางอ้อม : indirectness

ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย : low birth weight

น้ำหนักคำแนะนำ : grade of recommendation

ปัจจัยรบกวน : all plausible residual confounding

ภาวะของโรค : disease activity

ม่านตาอักเสบ : uveitis

ยาชีววัตถุ : biologic disease modifying anti-rheumatic drug

ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค : disease modifying anti-rheumatic drug

ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคดั้งเดิม : conventional disease modifying anti-rheumatic drug

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ : non-steroidal anti-inflammatory drug

ยาสังเคราะห์มุ่งเป้า : targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug

วัณโรคแฝง : latent tuberculosis

ไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง : chronic hepatitis B

สะเก็ดเงิน : psoriasis

อคติที่เกิดจากการเลือกตัวอย่าง : selection bias

อาการนอกกระดูกสันหลัง : extra-axial manifestation

อาการนอกข้อ : extra-articular manifestation

แอนติบอดีต่อยา : antidrug antibody

คำย่อ

anti-HBc IgG: anti-Hepatitis B core immunoglobulin G
AS: ankylosing spondylitis
ASAS-HI: Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQo: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale
axSpA: axial spondyloarthritis
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASDAS: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index-based Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARD: biologic disease modifying anti-rheumatic drug
csDMARD: conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug
CRP: C-reactive protein
HBsAg: hepatitis B surface antigen
IL6i: interleukin-6 inhibitor
IL7i: interleukin-17 inhibitor
JAKi: Janus kinase inhibitor
MRI: magnetic resonance imaging
NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug
SCJ: sacroiliac joint
TC/T2T: Tight-Control และ Treat-to-Target strategy
TNFi: tumor necrosis factor inhibitor
TNFi mAb: tumor necrosis factor monoclonal antibody
TNF-r-Fc fusion protein: tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein
tsDMARD: targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug
UC: Usual care

ภาคผนวก

ภาคผนวก 1 คำถามเพื่อออกคำแนะนำ

คำถาม	ผู้ทบทวนหลักฐาน
1. When should we start targeted therapy?	พญ.พิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์
2. What is the initial choice of b/tsDMARD? • Axial, Peripheral involvement • Uveitis • Pregnancy, tuberculosis • Malignancy • Hepatitis B virus	 พญ.ดวงกมล เอี่ยวเรืองสุรัติ พญ.ปริฉัตร เอื้ออารีวงศา พญ.อรรณพ อรวงศ์ไพศาล พญ.วันรัชดา คัชมาตย์ พญ.สุมาภา ชัยอำนวย
3. Should b/tsDMARD be started as monotherapy or in combination with csDMARD?	นพ.กานน จตุวรพฤกษ์
4. If b/tsDMARD is started in combination with csDMARD, what should be done with the previous csDMARD?	พญ.นันทนา กสิตานนท์
5. How to assess response or efficacy of b/tsDMARD? • Type of outcome measure • Frequency to follow-up	พญ.ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ พญ.วันรัชดา คัชมาตย์
6. What is the benefit of tight-control strategy aiming inactive disease over usual care?	นพ.รัตตะพล ภัคโชตานนท์
7. When patients achieve remission or inactive disease, what should be done next?	พญ.พรสวรรค์ เลียวสุธามาศ
8. When patients achieve remission or inactive disease and decide to reduce or discontinue DMARD, csDMARD or b/tsDMARD should be reduced?	พญ.สุมาภา ชัยอำนวย
9. In the patients who have inadequate response to first b/tsDMARD, what to do next?	พญ.ภัทร์นฤน พงศ์กูลเกียรติ
10. If patients flare after b/tsDMARD discontinuation, when to re-start b/tsDMARD (indication)	พญ.อรรจนี มหรรฆานุเคราะห์
11.If patients stop b/tsDMARD due to TB what is the most appropriate b/tsDMARD?	นพ.อรรณพ อรวงศ์ไพศาล

คำย่อ:- bDMARD; biologic disease modifying anti-rheumatic drug, csDMARD; conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug, TB; tuberculosis, tsDMARD; targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug

ภาคผนวก 2 คำสืบค้นหลักฐานผ่านฐานข้อมูลอิเลกโทรนิกส์

Population	Search term
Spondyloarthritis	Spondyloarthropathies Spondylarthritis Spondyloarthritis Ankylosing Spondylitis
Intervention	**Search term**
• DMARD	antirheumatic agents*/ therapeutic use antirheumatic agents/ administration & dosage* Drug therapy, Combination Maintenance Chemotherapy/ methods
• TNFi	TNFi anti-tumor necrosis factor alpha tumor necrosis factor inhibitor tumor necrosis factor antagonist tumor necrosis factor blocker TNF inhibitor TNF antagonist TNF blocker
• IL-17i	IL-17i anti-interleukin 17 interleukin-17 antagonist interleukin-17 inhibitor interleukin-17 blocker
• JAKi	Janus kinase inhibitor JAK inhibitor
• Infliximab	infliximab remicade remsima ixifi
• Adalimumab	adalimumab humira Abrilada Amgevita Hyrimoz Hulio
• Etanercept	etanercept enbrel erelzi nepexto
• Golimumab	golimumab simponi

Intervention	Search term
• Secukinumab	secukinumab cosentyx scapho fraizeron verxant zafrez
• Ixekizumab	ixekizumab taltz copellor
• Tofacitinib	tofacitinib xeljanz
• Baricitinib	baricitinib olumiant unamity
• Brodalumab	brodalumab lumicef kyntheum silig
• Tight control	"Tight control" "Treat-to-target" "Intensive care"
• Usual care	"Usual care" "Routine care" "Conventional care"
• Dose reduction /discontinuation	"Dose reduction" De-escalation Deescalation Down-titration Downtitration Deprescription Tapering Discontinuation Withdrawal Dose-Response Relationships, Drug [Mesh]
• Pregnancy	Pregnancy Pregnancy Complications / diagnosis Pregnancy Complications / drug therapy* Pregnancy Complications/ epidemiology Pregnancy Complications/immunology* Pregnancy Outcome* / epidemiology
• Neoplasm	Neoplasm Malignancy Cancer Tumor Carcinoma
• Hepatitis B	Hepatitis B
• Tuberculosis	Tuberculosis
• Outcome measure	Severity of illness index [Mesh] Outcome Assessment, Health Care* [Mesh] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)
	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)
	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)
	Simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS)
	Acute phase reactant
	ESR
	Erythrocyte sedimentation rate
	CRP
	C-reactive protein
	MRI
	Magnetic resonance imaging

ภาคผนวก 3 ขนาดมาตรฐานของ csDMARD สำหรับ axial spondyloarthritis

Methotrexate 0.3 มก./กก./สัปดาห์ (15-25 มก./สัปดาห์)

Sulfasalazine 40 มก./กก./วัน

Leflunomide 20 มก./วัน

เอกสารอ้างอิง

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-394. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
2. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-406. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE:Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-1051. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE.
4. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum 2005;52(2):582-91. (In eng). DOI: 10.1002/art.20852.
5. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54(7):2136-46. (In eng). DOI: 10.1002/art.21913.
6. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2003;48(11):3230-6. (In eng). DOI: 10.1002/art.11325.
7. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2015;67(10):2702-12. (In eng). DOI: 10.1002/art.39257.
8. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2015;373(26):2534-48. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1505066.
9. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. Ann Rheum Dis 2017;76(6):1070-1077. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209730.
10. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(7):1020-1029. (In eng). DOI: 10.1002/acr.23233.
11. 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(1):285. (In eng). DOI: 10.1186/s13075-017-1490-y.
12. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet 2018;392(10163):2441-2451. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31946-9.
13. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response

to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol 2019;71(4):599-611. (In eng). DOI: 10.1002/art.40753.

14. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2020;395(10217):53-64. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32971-x.
15. Dougados M, Wei JC, Landewé R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Ann Rheum Dis 2020;79(2):176-185. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
16. Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, Ogusu N, Jeong H, Kobayashi S. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Ann Rheum Dis 2021;80(8):1014-1021. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219406.
17. Kim TH, Kishimoto M, Wei JC, Jeong H, Nozaki A, Kobayashi S. Brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor A monoclonal antibody, in axial spondyloarthritis: 68-week results from a phase 3 study. Rheumatology (Oxford) 2023;62(5):1851-1859. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/keac522.
18. 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(8):1004-1013. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219601.
19. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023;82(1):19-34. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2022-223296.
20. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, 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 Res (Hoboken) 2019;71(10):1285-1299. (In eng). DOI: 10.1002/acr.24025.
21. Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, et al. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis 2019;22(3):340-356. (In eng). DOI: 10.1111/1756-185x.13510.
22. Bautista-Molano W, Fernandez-Avila DG, Brance ML, et al. Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol 2023;19(11):724-737. DOI: 10.1038/s41584-023-01034-z.
23. Zhou E, Wu J, Zeng K, Wang M, Yin Y. Comparison of biologics and small-molecule drugs in axial spondyloarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol 2023;14:1226528. DOI: 10.3389/fphar.2023.1226528.
24. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. Lancet 2020;395(10235):1496-1505. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X.
25. Smolen JS, Mease P, Tahir H, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic

arthritis naive to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. Ann Rheum Dis 2020;79(10):1310-1319. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217372.

26. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2021;384(13):1227-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa2022516.
27. Bechman K, Yang Z, Adas M, et al. The incidence of uveitis in patients with axial spondylarthritis treated with biologics or targeted synthetics: a systematic review and network meta-analysis. Arthritis Rheumatol 2023. DOI: 10.1002/art.42788.
28. Ducourau E, Rispens T, Samain M, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. RMD Open 2020;6(1) (In eng). DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001047.
29. Mulleman D, Lauféron F, Wendling D, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. Arthritis Res Ther 2011;13(3):R82. (In eng). DOI: 10.1186/ar3350.
30. Ternant D, Mulleman D, Lauféron F, et al. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. Br J Clin Pharmacol 2012;73(1):55-65. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04050.x.
31. Li EK, Griffith JF, Lee VW, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. Rheumatology (Oxford) 2008;47(9):1358-63. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/ken207.
32. George MD, Baker JF, Ogdie A. Comparative Persistence of Methotrexate and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 2020;47(6):826-834. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.190299.
33. Nissen M, Delcoigne B, Di Giuseppe D, et al. The impact of a csDMARD in combination with a TNF inhibitor on drug retention and clinical remission in axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford) 2022;61(12):4741-4751. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/keac174.
34. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, et al. The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68(9):2141-50. (In eng). DOI: 10.1002/art.39691.
35. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Effect of Comedication With Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Retention of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Spondyloarthritis: A Prospective Cohort Study. Arthritis Rheumatol 2016;68(11):2671-2679. (In eng). DOI: 10.1002/art.39772.
36. Man S, Hu L, Ji X, et al. Risk of Malignancy and Tuberculosis of Biological and Targeted Drug in Patients With Spondyloarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol 2021;12:705669. (In eng). DOI: 10.3389/fphar.2021.705669.
37. Kim HW, Kim EH, Lee M, Jung I, Ahn SS. Risk of cancer, tuberculosis and serious infections in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis treated with IL-17 and TNF-α inhibitors: a nationwide nested case-control analysis. Clin Exp Rheumatol 2023;41(7):1491-1499. (In eng). DOI: 10.55563/clinexprheumatol/qkiorp.

38. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. J Clin Rheumatol 2022;28(2):e407-e414. (In eng). DOI: 10.1097/rhu.0000000000001749.
39. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Meta-analysis: hepatitis B reactivation in patients receiving biological therapy. Aliment Pharmacol Ther 2022;56(7):1104-1118. DOI: 10.1111/apt.17155.
40. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, de Abreu MM, Hashemi N, Solomon DH. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70(5):724-731. DOI: 10.1002/acr.23346.
41. Hong X, Xiao Y, Xu L, Liu L, Mo H, Mo H. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBcAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Immun Inflamm Dis 2023;11(2):e780. DOI: 10.1002/iid3.780.
42. Liu S, He Z, Wu W, Jin H, Cui Y. Safety of secukinumab in the treatment of patients with axial spondyloarthritis and concurrent hepatitis B virus infection or latent tuberculosis infection. Clin Rheumatol 2023;42(9):2369-2376. DOI: 10.1007/s10067-023-06630-8.
43. Pan C, Cao M, Yan C, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with Janus kinase (JAK) inhibitors: a retrospective study of pharmacovigilance databases and review of the literature. Expert Opin Drug Saf 2023;22(6):469-476. DOI: 10.1080/14740338.2023.2181339.
44. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. Int J Rheum Dis 2021;24(11):1362-1369. DOI: 10.1111/1756-185X.14217.
45. Kwan YH, Lim KK, Fong W, et al. Risk of malignancies in patients with spondyloarthritis treated with biologics compared with those treated with non-biologics: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020;12:1759720x20925696. (In eng). DOI: 10.1177/1759720x20925696.
46. Bezzio C, Vernero M, Ribaldone DG, Alimenti E, Manes G, Saibeni S. Cancer Risk in Patients Treated with the JAK Inhibitor Tofacitinib: Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers 2023;15(8):2197. (In eng). DOI: 10.3390/cancers15082197.
47. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. J Autoimmun 2017;76:38-52. (In eng). DOI: 10.1016/j.jaut.2016.11.004.
48. Egeberg A, Iversen L, Kimball AB, et al. Pregnancy outcomes in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis receiving ixekizumab. J Dermatolog Treat 2022;33(5):2503-2509. (In eng). DOI: 10.1080/09546634.2021.1976375.
49. Warren RB, Reich K, Langley RG, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. Br J Dermatol 2018;179(5):1205-1207. (In eng). DOI: 10.1111/bjd.16901.
50. Bergamini B, Seneschal J, Meyers KJ, et al. Pregnancy outcomes in patients exposed to baricitinib in clinical trials and during postmarketing surveillance. Br J Dermatol 2023;189(6):767-769. (In eng). DOI: 10.1093/bjd/ljad279.

51. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. Drug Saf 2016;39(8):755-62. (In eng). DOI: 10.1007/s40264-016-0431-z.
52. Inc. P. Xeljanz prescribing information. 2014. http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959. .
53. Navarro-Compan V, Boel A, Boonen A, et al. Instrument selection for the ASAS core outcome set for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2022. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222747.
54. Kittiyanpanya C, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, Narongroeknawin P. Reliability and validity of the Thai version of bath ankylosing spondylitis indices. J Med Assoc Thai 2014;97(4):381-5. (In eng).
55. Song IH, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations. Ann Rheum Dis 2009;68(11):1701-7. (In eng). DOI: 10.1136/ard.2008.099226.
56. Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N, et al. Comparison of the BASDAI and the miniBASDAI in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2012;31(3):441-5. (In eng). DOI: 10.1007/s10067-011-1872-5.
57. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Citera G, Gutierrez M. Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis. Health Qual Life Outcomes 2014;12:129. (In eng). DOI: 10.1186/s12955-014-0129-9.
58. Schneeberger EE, Citera G, de Leon DP, et al. Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) Versus ASDAS: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. J Rheumatol 2022;49(10):1100-1108. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.211075.
59. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Buschiazzo EE, Maldonado Cocco JA, Citera G. A simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2012;31(11):1599-603. (In eng). DOI: 10.1007/s10067-012-2056-7.
60. Ortolan A, Ramiro S, van Gaalen F, et al. Development and validation of an alternative ankylosing spondylitis disease activity score when patient global assessment is unavailable. Rheumatology (Oxford) 2021;60(2):638-648. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/keaa241.
61. Ortolan A, Ramiro S, Ramonda R, van der Heijde D. External validation of the alternative Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in three randomized clinical trials of ixekizumab. Rheumatology (Oxford) 2023;62(6):2257-2261. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/keac618.
62. Aranda-Valera IC, Garrido-Castro JL, Ladehesa-Pineda L, et al. How to calculate the ASDAS based on C-reactive protein without individual questions from the BASDAI: the BASDAI-based ASDAS formula. Rheumatology (Oxford) 2020;59(7):1545-1549. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/kez480.
63. He Q, Luo J, Chen J, et al. The validity and reliability of quality of life questionnaires in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. Health Qual Life Outcomes 2022;20(1):116. (In eng). DOI: 10.1186/s12955-022-02026-5.

64. Kwan YH, Fong W, Lui NL, et al. Validity and reliability of the Health Assessment Questionnaire among patients with spondyloarthritis in Singapore. Int J Rheum Dis 2018;21(3):699-704. (In eng). DOI: 10.1111/1756-185x.12989.
65. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. The Lancet 2018;392(10142):134-144. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31362-X.
66. Van den Bosch F, Wei JC, Nash P, et al. Etanercept Withdrawal and Retreatment in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Results of RE-EMBARK, an Open-Label Phase IV Trial. J Rheumatol 2023;50(4):478-487. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.220353.
67. Landewe RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. Ann Rheum Dis 2020;79(7):920-928. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216839.
68. Landewe RB, Gensler LS, Poddubnyy D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). Ann Rheum Dis 2021;80(8):1022-1030. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219717.
69. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. Arthritis Res Ther 2019;21(1):11. (In eng). DOI: 10.1186/s13075-018-1772-z.
70. Saoussen M, Yasmine M, Lilia N, et al. Tapering biologics in axial spondyloarthritis: A systematic literature review. Int Immunopharmacol 2022;112:109256. (In eng). DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109256.
71. Lukas C, Tournadre A, Picot M-C, et al. OP0138 Feasibility of progressive anti-TNF paering in axial spondyloarthritis patients in low disease activity: Results from the non-inferioity prospective randomized controlled trial spacing Ann Rheum Dis 2021;80:80.1-81. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1354.
72. Vinson D, Molet-Benhamou L, Degboé Y, et al. Impact of tapering targeted therapies (bDMARDs or JAKis) on the risk of serious infections and adverse events of special interest in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: a systematic analysis of the literature and meta-analysis. Arthritis Res Ther 2020;22(1):97. (In eng). DOI: 10.1186/s13075-020-02188-x.
73. Webers C, Ortolan A, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2023;82(1):130-141. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2022-223298.
74. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacós J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. RMD Open 2017;3(2):e000524. (In eng). DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000524.

75. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 2017;47(2):183-192. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.008.
76. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. Ann Rheum Dis 2020;79(9):1203-1209. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215934.
77. Deodhar A, Marzo-Ortega H, Wu J, et al. Tofacitinib Efficacy and Safety in Patients With Ankylosing Spondylitis by Prior Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use: A Post Hoc Analysis. ACR Open Rheumatol 2023;5(12):632-643. (In eng). DOI: 10.1002/acr2.11601.
78. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis Res Ther 2005;7(3):R439-44. DOI: 10.1186/ar1693.
79. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003;48(6):1667-75. DOI: 10.1002/art.11017.
80. Chen X, Zhang T, Wang W, Xue J. Analysis of relapse rates and risk factors of tapering or stopping pharmacologic therapies in axial spondyloarthritis patients with sustained remission. Clin Rheumatol 2018;37(6):1625-1632. (In eng). DOI: 10.1007/s10067-018-4084-4.
81. Morck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-d'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: a two-year pilot study. Mediators Inflamm 2013;2013:289845. DOI: 10.1155/2013/289845.
82. Zavada J, Uher M, Sisol K, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. Ann Rheum Dis 2016;75(1):96-102. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205202.
83. Weinstein CLJ, Sliwinska-Stanczyk P, Hala T, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: a withdrawal and retreatment study (GO-BACK). Rheumatology (Oxford) 2023;62(11):3601-3609. DOI: 10.1093/rheumatology/kead112.
84. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, Huizinga TWJ, Kruger K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. Rheumatology (Oxford) 2017;56(11):1847-1856. DOI: 10.1093/rheumatology/kew464.
85. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. J Rheumatol 2015;42(9):1638-46. DOI: 10.3899/jrheum.141128.
86. 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(7):1212-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201010.
87. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. Rheumatol Int 2013;33(6):1409-13. (In eng). DOI: 10.1007/s00296-012-2571-5.

88. Molto A, López-Medina C, Van den Bosch FE, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. Ann Rheum Dis 2021;80(11):1436-1444. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219585.