

Εκτίμηση της δραστηριότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην καθημερινή πράξη

Α. ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Λ.Ι. ΣΑΚΚΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συχνή παρακολούθηση της δραστηριότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) και ανάλογη τροποποίηση της θεραπείας βελτιώνει πολύ την πρόγνωση της ΡΑ. Στη σύντομη αυτή ανασκόπηση, αναφέρονται οι δείκτες δραστηριότητας της ΡΑ, και απάντησης στη θεραπεία, απάντηση του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR)20, ACR50, ACR70, DAS, DAS28, και SDAI, που βασίζονται στη φλεγμονή των αρθρώσεων, και μπορεί να εφαρμοσθούν στην καθημερινή πρακτική. Τα κριτήρια ύφεσης της ΡΑ κατά ACR, DAS28, SDAI, επιτρέπουν τη διακοπή της θεραπείας ή την τροποποίησή της σε πιο ήπια ή λιγότερο ακριβή θεραπεία. Ωστόσο, τα διάφορα κριτήρια ύφεσης επιτρέπουν διαφορετικούς βαθμούς δραστηριότητας νόσου, αφού επιτρέπουν διαφορετικά ποσοστά ασθενών (5-13%) με υπολειπόμενη διόγκωση αρθρώσεων.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(2):151-156

Όροι ευρετηρίου: ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, DAS, δραστηριότητα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ύφεση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος, κυρίως των αρθρώσεων, που προκαλεί βλάβη των αρθρώσεων και λειτουργική ανικανότητα. Η λειτουργική ανικανότητα οφείλεται στις άμεσες συνέπειες της φλεγμονής των αρθρώσεων-διόγκωση, άλγος, περιορισμό κινητικότητας- και τις μακροχρόνιες συνέπειες της φλεγμονής των αρθρώσεων-τη δομική βλάβη των αρθρώσεων. Τα τελευταία χρόνια έγινε σαφές ότι οι δομικές βλάβες της ΡΑ αρχίζουν πολύ νωρίς μετά την έναρξη της νόσου. Εγιναν επίσης σημαντικές αλλαγές στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ:

Ρευματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Παρόν σκορ	Μείωση του DAS		
	>1.2	>0.6 to ≤ 1.2	≤ 0.6
DAS ≤ 2.4	καλή		
2.4 < DAS ≤ 3.7		μέτρια	
DAS > 3.7			καμία

Εικόνα 1. Ανταπόκριση ασθενούς με PA σύμφωνα με το δείκτη DAS.

τωρινό DAS28	Μείωση του DAS28		
	>1.2	>0.6 to ≤ 1.2	≤ 0.6
DAS28 ≤ 3.2	καλή		
3.2 < DAS28 ≤ 5.1		μέτρια	
DAS28 > 5.1			καμία

Εικόνα 2. Ανταπόκριση ασθενούς με PA σύμφωνα με το δείκτη DAS28.

(α) προστέθηκαν βιολογικοί παράγοντες-αρχικά οι αντι-TNFα και αργότερα άλλοι-στο θεραπευτικό οπλοστάσιο

(β) όσο πιο γρήγορα αρχίζει η θεραπεία με νοσοτροποποιητικά φάρμακα τόσο καλύτερη η έκβαση¹.

(γ) ο συνδυασμός νοσοτροποποιητικών φαρμάκων -συμπεριλαμβανομένων και των αντι-TNFα βιολογικών παραγόντων- είναι πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία^{2,3,4}.

(δ) η συχνή εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και η ανάλογη τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής είναι πιο αποτελεσματική από την εξέταση ρουτίνας σε αραιά διαστήματα.⁵ Το τελευταίο φέρνει στην επικαιρότητα το θέμα της δραστηριότητας της νόσου.

Στη βραχεία αυτή ανασκόπηση θα περιοριστούμε στους δείκτες φλεγμονής και όχι λειτουργικότητας.

ΒΑΣΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Επειδή τα νοσοτροποποιητικά φάρμακα είναι ανοσοκατασταλτικά πρέπει να προηγείται βασικός έλεγχος. Αυτός περιλαμβάνει την καταγραφή των ακόλουθων:

- Συνυπάρχουσα νόσο από το ιστορικό και την κλινική εξέταση (καρδιακή ανεπάρκεια, απομυελινωτική νόσος, αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σ. διαβήτης)
- Χορηγούμενα φάρμακα
- Προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό φάρμακο
- Κάπνισμα και κατανάλωση οινοπνεύματος

- Γενική αίματος και βασικό βιοχημικό έλεγχο λειτουργίας ήπατος και νεφρών (AST, ALT, γGT, ALP, λευκώματα, αλβουμίνη, κρεατινίνη, Γεν. ούρων)
- Ιολογικός έλεγχος για ηπατοτρόπους ιούς (HbsAg, anti-HCV)
- ANA, anti-dsDNA (πριν την έναρξη βιολογικής θεραπείας)
- Δερματικό τεστ PPD για φυματίωση (πριν την έναρξη βιολογικής θεραπείας)
- Α/α θώρακος (για ενδείξεις φυματίωσης, ίνωση)
- Α/α άκρων χειρών (για μετέπειτα σύγκριση)

ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ PA

Αφού η PA είναι φλεγμονή κυρίως των αρθρώσεων η δραστηριότητα της νόσου γίνεται με κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες.

Οι κλινικοί δείκτες περιλαμβάνουν τα στοιχεία του Πίνακα 1. Οι εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής περιλαμβάνουν την ΤΚΕ και πρωτείνες οξείας φάσης (CRP, αμυλοειδές Α ορού [serum amyloid A, SAA]). Εχουν επίσης θεσπισθεί σύνθετοι δείκτες δραστηριότητας της PA και ανταπόκρισης στη θεραπεία, που περιλαμβάνουν συνδυασμό διαφόρων παραμέτρων. Αυτοί είναι ACR20 ACR50, ACR70, DAS (Disease Activity Score, σκορ δραστηριότητας της νόσου), DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index, απλοποιημένος δείκτης δραστηριότητας της νόσου). Οι δείκτες ACR20 ACR50 ACR70 αναλύονται στον Πίνακα 2. Ο DAS περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Αριθμός ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΡΑ

- Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων (swollen joint count, SJC)
- Αριθμός ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων (tender joint count, TJC)
- Διάρκεια πρωϊνής δυσκαμψίας σε λεπτά
- Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή σε οπτική αναλογική κλίμακα
- Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό σε οπτική αναλογική κλίμακα
- Εκτίμηση της έντασης του πόνου από τον ασθενή σε οπτική αναλογική κλίμακα
- Εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας από τον ασθενή (Health Assessment Questionnaire, HAQ)

-Ritchie Articular Index

- Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων (SW) (από 44)
- ΤΚΕ (ESR, mm/h)
- Γενική κατάσταση της υγείας (General Health status, GH) σε οπτική κλίμακα 0-100

Ο DAS^{6,7} υπολογίζεται με τον τύπο: $DAS = 0,54 \sqrt{RAI} + 0,065 \sqrt{SW} + 0,33 \ln(ESR) + 0,0072 GH$. Η δραστηριότητα της ΡΑ σύμφωνα με το δείκτη DAS είναι υψηλή εάν $DAS > 3,7$, μέτρια εάν $2,4 < DAS \leq 3,7$ και χαμηλή εάν $DAS \leq 2,4$. Για να έχει κάποιος ασθενής ανταπόκριση, σύμφωνα με το δείκτη DAS, πρέπει να έχει σημαντική βελτίωση στο δείκτη DAS και χαμηλή δραστηριότητα DAS στην τελευταία εκτίμηση⁸ (εικόνα 1).

Ο DAS28 είναι απλοποιημένος δείκτης DAS, όπου η εκτίμηση γίνεται σε 28 αντι 44 αρθρώσεις, τις ακόλουθες:

- Ώμοι
- Αγκώνες
- Καρποί
- Μετακαρπιοφαλαγγικές 1-5 αμφοτερόπλευρα
- Εγγύς μεσοφαλαγγικές 1-5 αμφοτερόπλευρα
- Γόνατα

Ο DAS28 υπολογίζεται από:

- Αριθμό ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων από 28 (t28)
- Αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων από 28 (sw28)
- ΤΚΕ (ESR)
- Γενική κατάσταση της υγείας σε οπτική κλίμακα 0-100 (GH)

Ο DAS28 υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο^{6,7}: $DAS28 = 0,56 \sqrt{t28} + 0,28 \sqrt{sw28} + 0,70 \ln(ESR) + 0,014 GH$. Η δραστηριότητα της ΡΑ, σύμφωνα με το δείκτη DAS28 είναι υψηλή εάν ο $DAS28 > 5,1$, μέτρια εάν $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ και χαμηλή εάν $DAS28 \leq 3,2$. Για να έχει κάποιος ασθενής ανταπόκριση, σύμφωνα με το δείκτη DAS28, πρέπει να έχει σημαντική βελτίωση στο δείκτη DAS28 ($> 1,2$) και χαμηλή δραστηριότητα DAS στην τελευταία εκτίμηση⁸ (εικόνα 2).

Ο SDAI υπολογίζεται από⁹:

- Αριθμό ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων από 28 (TJC)
- Αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων από 28 (SJC)
- Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή σε οπτική κλίμακα 0-10 (PGA)
- Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον γιατρό σε οπτική κλίμακα 0-10 (MDGA)
- CRP(mg/dL)

Ο SDAI υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο: $SDAI = TJC + SJC + PGA + MDGA + CRP$. Η δραστηριότητα της ΡΑ σύμφωνα με το δείκτη αυτό είναι υψηλή εάν $SDAI > 40$, μέτρια, εάν $SDAI = 20-40$, και χαμηλή εάν $SDAI < 20$. Για να έχει κάποιος ασθενής μεγάλη ανταπόκριση, σύμφωνα με το δείκτη SDAI, πρέπει να έχει μείωση του SDAI > 22 , και μικρή βελτίωση όταν ο SDAI μειώθηκε κατά 10-21.

Για τον πολυάσχολο γιατρό υπάρχει δείκτης δραστηριότητας της ΡΑ με ερωτηματολόγιο που

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ACR20, ACR50, ACR70

Οι δείκτες ACR20 ACR50 ACR70 υποδηλώνουν αντίστοιχη βελτίωση σε

- Αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων, ΣΥΝ
- Αριθμό ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων, ΣΥΝ
- Τουλάχιστον 3 από τις ακόλουθες 5 παραμέτρους:
 1. Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή σε οπτική κλίμακα 0-100
 2. Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από το γιατρό σε οπτική κλίμακα 0-100
 3. Εκτίμηση της έντασης του πόνου από τον ασθενή σε οπτική κλίμακα 0-100
 4. Δείκτη οξείας φάσης (ΤΚΕ, CRP)
 5. Ανικανότητα (Health Assessment Questionnaire, HAQ)

Οι αρθρώσεις είναι: κροταφογναθικές, στερνοκλειδικές, ακρωμιοκλειδικές, ώμοι, αγκώνες, καρποί, μετακαρπιοφαλαγγικές 1-5, εγγύς μεσοφαλαγγικές 1-5, άπω μεσοφαλαγγικές 2-5, ισχία, γόνατα, ποδοκνημικές, ταρσοί, μεταταρσοφαλαγγικές 1-5, μεσοφαλαγγικές 1-5

συμπληρώνει ο ασθενής (RA Disease Activity Index Patient Questionnaire).¹⁰ Ο δείκτης αυτός περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Δραστηριότητα της αρθρίτιδας τους τελευταίους 6 μήνες (0-10)
- Δραστηριότητα της αρθρίτιδας σήμερα (0-10)
- Γενικός πόνος σήμερα (0-10)
- Διάρκεια πρωϊνής δυσκαμψίας σήμερα (0-6)
- Ειδικός πόνος σήμερα σε κάθε μία από τις αρθρώσεις (0-10): ώμοι, αγκώνες, καρποί, αρθρώσεις δακτύλων χεριών, ισχία, γόνατα, ποδοκνημικές, αρθρώσεις δακτύλων ποδιών.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΥΦΕΣΗΣ ΤΗΣ ΡΑ

Σήμερα, με τη χρήση βιολογικής θεραπείας επιτυγχάνεται αρκετά υψηλό ποσοστό ύφεσης¹¹. Στους ασθενείς με ύφεση της ΡΑ μπορεί να διακοπεί η ακριβή βιολογική θεραπεία και πιθανώς να συνεχισθεί με πιο ήπια ή φθηνότερα φάρμακα¹². Αλλά πως ορίζεται η ύφεση της ΡΑ; Έχουν θεσπισθεί διάφορα κριτήρια ύφεσης της ΡΑ. Τα τροποποιημένα κριτήρια ύφεσης της ΡΑ κατά το ACR¹³ περιλαμβάνουν:

- Όχι πόνος άρθρωσης στο ιστορικό
- Όχι ευαισθησία άρθρωσης στην πίεση ή πόνος στην κίνηση

- Όχι διόγκωση μαλακών μορίων σε άρθρωση ή τέλυτρο τένοντα
- Όχι πρωϊνή δυσκαμψία
- ΤΚΕ < 30 mm/h

Για την ύφεση πρέπει να υπάρχουν 4/5 κριτήρια επί τουλάχιστον 2 μήνες

Η Διοίκηση Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) θέσπισε κριτήρια πλήρους κλινικής απάντησης¹⁴. Αυτά περιλαμβάνουν τα κριτήρια ύφεσης του ACR συν αναστολή ακτινογραφικών αλλοιώσεων αρθρώσεων και διατήρησή τους επί 6 μήνες υπό θεραπεία. Όταν αυτό επιτυγχάνεται χωρίς θεραπεία επί 6 μήνες χαρακτηρίζεται από το FDA ως πλήρης ύφεση. Σύμφωνα με άλλα κριτήρια ύφεση υπάρχει όταν DAS < 1.6 ή όταν DAS28 < 2.6, ή όταν SDAI ≤ 3.3^{15,16}.

Ωστόσο, ύφεση δεν σημαίνει το ίδιο πράγμα όταν εφαρμόζει κάποιος διαφορετικά κριτήρια^{15,16}. Σε μια συγκριτική μελέτη των διαφόρων κριτηρίων ύφεσης είχαν διογκωμένες αρθρώσεις το 13% των ασθενών με ύφεση σύμφωνα με το DAS28 (1-4), το 7% των ασθενών με ύφεση κατά ACR (1-6), και το 5% των ασθενών με ύφεση κατά το SDAI (1-2)¹⁶.

Από αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι τα κριτήρια ύφεσης είναι κατά φθίνουσα σειρά αυστηρότητας

SDAI, ACR, DAS28.

Εφαρμόζοντας τα κριτήρια δραστηριότητας της RA που στηρίζονται στη φλεγμονή και τα κριτήρια ύφεσης της νόσου ο πολυάσχολος ρευματολόγος μπορεί να προσφέρει πολύ καλύτερη υπηρεσία στον ρευματοπαθή ασθενή.

ABSTRACT

Assessment of RA activity in everyday practice

A. Kontogianni, L.I. Sakkas

Rheumatology Clinic, Thessaly University School of Medicine and Hospital, Larisa 41110, Greece

The frequent assessment of rheumatoid arthritis (RA) activity and modification of treatment substantially improves outcome. In this brief report we reviewed assessment methods of RA activity and response to treatment, such as ACR20 ACR50, ACR70, DAS, DAS28, SDAI, which can be applied to everyday practice. Remission criteria according to ACR, DAS28 SDAI can be used to switch RA treatment to milder and less expensive ones. However, remission criteria allow different degrees of disease activity, since they allow different percentages of patients (5-13%) with residual joint swelling.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(2):151-156

Key words: *activity, ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, DAS, SDAI, remission, rheumatoid arthritis.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111:446-51
2. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. Results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1164-70
3. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3381-90
4. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:406-15
5. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-69
6. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:916-20
7. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper H, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-8
8. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PL. Development and validation of the European league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40
9. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42:244-57.
10. Franssen J, Langnegger T, Michel BA, Stucki G. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology* 2000; 39:321-7
11. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF,

- Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:26-37
12. Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2129-34
 13. Prevoo ML, van Gestel AM, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. Br J Rheumatol* 1996; 35:1101-5
 14. Food and Drug Administration. Clinical development programs for drugs, devices and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. US Department of Health and Human Services, Feb 1999. At www.fda.gov/cber/gdlns/rheumcln.pdf
 15. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2625-36
 16. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007; 46:975-79.