

Procjena aktivnosti bolesti i procjena ishoda u reumatoidnom artritisu

Božidar ĆURKOVIĆ

*Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb*

Primljeno / Received : 2007-10-17; Prihvaćeno / Accepted: 2007-10-22

Sažetak

Rana dijagnoza reumatoidnog artritisa je prijeko potrebna s obzirom na to da ireverzibilna oštećenja nastaju unutar prve dvije godine bolesti, a podatci pokazuju da rano liječenje lijekovima koji modificiraju bolest i biološkim agensima vodi boljem ishodu. Preporuke za rano dijagnosticiranje bolesnika s reumatoidnim artritisom i model predviđanja perzistentnog erozivnog artritisa znatno pomažu u ranom identificiranju bolesnika s reumatoidnim artritisom. Na raspolaganju su nam i različiti indeksi za praćenje aktivnosti bolesti, poboljšanja i ishoda, što omogućava praćenje aktivnosti bolesti i terapijskog odgovora za pojedinog bolesnika.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, rana dijagnoza, aktivnost bolesti, mjerenje ishoda

Assessment of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis

Božidar ĆURKOVIĆ

*Clinic for Rheumatic Diseases and Rehabilitation
Clinical Hospital Centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb*

Summary

Early diagnosis of rheumatoid arthritis is an important challenge because the substantial irreversible damage occurs within the first 2 years and we have evidence that early treatment with disease-modifying drugs or a biological agents leads to the better disease outcome. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis and a prediction model for erosive persistent arthritis were developed and are a viable tool to identify patients with rheumatoid arthritis early.

Various disease activity indices, improvement scores and outcome measures were developed to enable evaluation of disease activity and response to treatment in individual patients.

Key words: rheumatoid arthritis, early diagnosis, disease activity, outcome measures

Uvod

Reumatoidni artritis je sistemska, autoimuna bolest koju karakterizira perzistirajuća upala zglobova koja dovodi do njihova oštećenja i gubitka funkcije. Brojne su studije pokazale da ireverzibilna oštećenja zglobova nastaju brzo, poglavito u prve dvije godine, a da rano otpočeta terapija utječe na bolju kontrolu bolesti i ishod. Danas su na raspolaganju djelotvorni, ali skupi lijekovi za kontrolu te bolesti. Njihova je primjena opravdana (rizik-dobrobit ; cost-benefit) i u ranoj fazi reumatoidnog artritisa ako ga možemo prepoznati u odnosu na artritis koji većinom imaju samolimitirajući karakter (1). Dijagnostički kriteriji Američkoga reumatološkog društva, revidirani 1987., (2) općenito su prihvaćeni za dijagnozu reumatoidnog artritisa u populacijskim istraživanjima, ali nam ne će pomoći u ranoj dijagnozi. Razvijeni su, naime, prema bolesnicima s etabliranom bolešću trajanja gotovo osam godina pa su od male dijagnostičke vrijednosti u ranom reumatoidnom artritisu. No, što podrazumijeva termin rana dijagnoza u kroničnoj bolesti? U kliničkoj se praksi govori o vrlo ranoj dijagnozi reumatoidnog artritisa ($= < 12$ tjedana) i kasnoj ranoj dijagnozi s rasponom od šest mjeseci do tri godine trajanja bolesti. Čini se da je period od 12 tjedana od početka simptoma prihvatljiv u odnosu na vjerojatnost perzistiranja artritisa i uključenja lijekova koji modificiraju bolest. Bolesnici kojima se propišu takvi lijekovi unutar tri mjeseca od početka bolesti imaju bolji odgovor na terapiju i bolji ishod bolesti (3,4,5). U postavljanju vrlo rane dijagnoze reumatoidnog artritisa pomažu nam nove slikovne dijagnostičke metode poput ultrazvuka i magnetne rezonancije, imunoscintigrafije, novi laboratorijski testovi (anti-ciklička citrulinska peptidna protutijela – anti CCP), ali konačnu će odluku donijeti iskusan reumatolog na osnovi nalaza i kliničke slike, što i dalje ostaje glavni kriterij za postavljanje rane dijagnoze. No, unatoč tomu, oko 15 % bolesnika s perzistentnim artritisom ostaje nediferencirano i nakon dvije godine trajanja bolesti (1,6). U takvoj je situaciji važno evaluirati prediktivne čimbenike ishoda ranog artritisa za procjenu hoće li on biti samolimitirajući, perzistentni neerozivni ili perzistentni erozivni. Visser i sur smatraju da

se s pomoću sedam varijabli (trajanje simptoma na prvoj viziti, jutarnja zakočenost duža od jednoga sata, artritis triju zglobnih razina, bilateralna bol na postranični pritisak metatarzofalangelanih zglobova, pozitivan reumatoidni faktor, pozitivna anticiklička citrulinska peptidna antitijela i prisutnost erozija na šakama i/ili stopalima) u kliničkoj praksi može dobro predvidjeti hoće li artritis biti samolimitirajući, perzistentni neerozivni ili perzistentni erozivni. Za perzistentni erozivni artritis prediktori su trajanje simptoma ≥ 6 tjedana, afekcija triju zglobnih razina, pozitivan IgM RF i anti-CCP (6).

Praćenje aktivnosti bolesti

Za praćenje aktivnosti bolesti i učinkovitosti liječenja u kliničkoj praksi najčešće se primjenjuju kriteriji Američkoga reumatološkog društva (ACR-American College of Rheumatology) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR – European League Against Rheumatism). ACR kriteriji uključuju brojenje bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu ocjenu boli na vizualnoj analognoj skali (VAS), bolesnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), liječnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), bolesnikovu ocjenu funkcionalne sposobnosti (HAQ - Health Assessment Questionnaire) i reaktante akutne faze (SE/CRP) (7). EULAR-ova procjena aktivnosti bolesti DAS (Disease Activity Score) temelji se na bolnim i otečenim zglobovima, sedimentaciji (SE) i općenitoj procjeni zdravlja bolesnika na vizualnoj analognoj skali (8). Doživjela je više modifikacija i u kliničkoj se praksi najčešće primjenjuje DAS28 skor koji uzima u obzir broj bolnih i otečenih od 28 izabраниh zglobova, sedimentaciju eritrocita s bolesnikovom procjenom zdravlja ili bez nje. Ukupni DAS28 skor $< 3,2$ označava slabo aktivnu bolest, a skor $> 5,1$ jako aktivnu bolest (9). Smolen i sur. predložili su pojednostavljeni indeks aktivnosti bolesti (SDAI-Simplified Disease Activity Index) temeljen na numeričkom zbroju pet parametara: broj bolnih (28) i otečenih (28) zglobova, bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti (VAS), liječnikova ocjena aktivnosti bolesti (VAS) i CRP-u (10). Aletaha i sur. smatraju da reaktanti akutne faze, neovisno, malo pridonose multikomponentnim indeksima ocjene aktivnosti bolesti pa su predložili klinički indeks aktivnosti bolesti (CDAI- Clinical Disease Activity Index), identičan SDAI-u bez SE i CRP-a (11). No, u praksi se najčešće za procjenu aktivnosti bolesti i dalje koristi DAS28.

Kronični juvenilni artritis

Dijeli se u nekoliko podgrupa koje imaju jasnu radiološku diferencijaciju. Kod adultnog seropozitivnog oblika nalazimo jaču zahvaćenost šaka, i to

interfalangealnih (IP) zglobova, metatarzofalangealnih (MCP), zapešća, koljena, i metatarzofalangalnih MTP zglobova, te cervikalne kralježnice. Nalazimo periostalnu reakciju falanga prstiju te kasniji gubitak širine intraartikularnog prostora.

Kod seronegativne podgrupe – Stillove bolesti, uz zglobne nalazimo i sistemske promjene, a bolest je praćena osteoporozom, oteklinom mekih tkiva, periostitisom, smetnjama u razvoju s ubrzanom maturacijom i terminalno koštanom ankilozom.

Juvenilni oblik ankilozantnog spondilitisa prati sakroileitis, spondilitis i asimetrično zahvaćen apendikularni skelet (7).

Radiološki nalaz kod kroničnog juvenilnog artritisa opisuje oteklinu mekih tkiva, periartikularnu osteoporozu, periostalnu reakciju dijafiza falangi prstiju, smetnje u rastu i razvoju, gubitak zglobnog prostora, erozije, ankilozu i kompresijske frakture epifiznih jezgara.

Jezgre su balonirane, a smetnje rasta i razvoja vidljive su formiranjem većeg broja jezgara karpusa nego što bi odgovaralo dobi. Zbog ubrzanog zatvaranja epifiznih ploča nastaju smetnje u rastu.

Promjene na vratnoj kralježnici značajne su jer subluksacija može nastati na bilo kojoj razini, a najčešće nastaje atlantoaksijalna subluksacija.

Praćenje ishoda

Cilj liječenja reumatoidnog artritisa je remisija bolesti. Ako se ne može postići, moramo se zadovoljiti poboljšanjem i/ili ostvarenjem minimalne aktivnosti bolesti. Definicija poboljšanja koju je dalo Američko reumatološko društvo u odnosu na postotak (najmanje 20 %) smanjenja bolnih i otečenih zglobova i poboljšanja u 3 od 5 parametara: liječnikova opća procjena, bol, nesposobnost i reaktanti akutne faze (12). Klinički značajno poboljšanje prema DAS28 procjenjuje se kombinirano, kao promjena od početnih vrijednosti i stupanj aktivnosti bolesti pa je dobar terapijski odgovor postignut ako je DAS 28 poboljšan $>1,2$ pri čemu je ukupni DAS28 $<3,3$ (13). Međunarodna, neformalna organizacija prvobitno osnovana za mjerenja u reumatoidnom artritisu (OMERACT- Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), danas za mjerenje ishoda u reumatologiji, OMERACT 7, 2004. godine, dala je dvije preliminarne definicije minimalne aktivnosti bolesti. Prva je na bazi DAS28 ako je $\leq 2,85$ a druga na temelju pet od sedam WHO/ILAR parametara (bol (VAS) ≤ 2 , broj otečenih zglobova (28) ≤ 1 , broj bolnih zglobova (28) \leq

1, HAQ \leq 0,5, liječnikova procjena (VAS) \leq 1,5, bolesnikova procjena (VAS) \leq 2, i SE \leq 20 (14). Remisija bolesti se postiže znatno teže. Prema Američkom reumatološkom društvu ostvarena je kad je ispunjeno pet od šest kriterija na dva uzastopna mjesečna pregleda: jutarnja zakočenost \leq 15 minuta, nema umora, nema bolova u zglobovima, nema boli na palpaciju ili pri pokretu, nema otečenih zglobova ni tenosinovitisa, SE $<$ 30 za žene, a $<$ 20 za muškarce (15). Takvoj definiciji remisije odgovara DAS28 skor $<$ 2,6 (16).

Zaključak

Cilj liječenja reumatoidnog artritisa jest postizanje remisije bolesti. Da bi se ona mogla postići potrebno je rano postaviti dijagnozu i početi adekvatnu terapiju. Kriteriji za postavljanje rane dijagnoze, kriteriji praćenja aktivnosti bolesti i kriteriji terapijskog učinka uvelike će pomoći liječniku u odluci o početku liječenja diferentnim lijekovima i u procjeni učinka terapije kako bi se pravodobno mogla modificirati. To bi u konačnici moglo bitno poboljšati prognozu i ishod liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Literatura:

1. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Practice Res Clin Rheumatol 2005;19:55-72.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA i sur. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
3. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61:290-7.
4. Kary S, Fritz J, Scherer HU, Burmester GR. Do we still miss the chance of effectively treating early rheumatoid arthritis ? New answers from a new study. Rheumatology 2004;43:819-20.
5. Nell VK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004;43:906-14.
6. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early. Arthritis Rheum 2002;46:357-65.
7. Felson DT, Anderson JJ, Boers M i sur. The american college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum 1993;36:729-40.

8. Van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL i sur. 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.
9. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH i sur. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH i sur. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-57.
11. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T i sur. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-806.
12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. ACR preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
13. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA i sur. 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.
14. Wells GA, Boers M, Shea B i sur. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis : a preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
15. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
16. Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004;43:1252-5.