

Praćenje aktivnosti bolesti i procjena ishoda u spondiloartropatijama

Nadica LAKTAŠIĆ-ŽERJAVIĆ

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Primljeno / Received : 2007-10-18; Prihvaćeno / Accepted: 2007-10-22

Sažetak

Seronegativne spondiloartropatije/itisi (SpA) skupina su upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije koje su klinički obilježene upalom sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, perifernih zglobova i tetivnih hvatišta (enteza).

Kod većine upalnih reumatskih bolesti ne postoji jednostavan i mjerljiv pokazatelj koji bi bio patognomoničan dijagnostički test ili mjera kliničkog statusa u pojedinog bolesnika. Stoga je razvijen niz bolesti specifičnih kvantitativnih mjera i iz njih izvedenih indeksa radi procjene i praćenja statusa pojedinog bolesnika, a koji se primjenjuju u kliničkim istraživanjima te u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Kvantitativna procjena je dovela do velikog napretka u dijagnostici, liječenju te ishodu kroničnih upalnih reumatskih bolesti. U članku su prikazani instrumenti praćenja ankilozantnog spondilitisa (AS) kao predstavnika SpA s predominantnim zahvaćanjem aksijalnog skeleta i psorijatičnog artritisa (PsA) kao predstavnika SpA s predominantnim zahvaćanjem perifernih zglobova.

Ključne riječi: spondiloartropatija, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, procjena, aktivnost, ishod, indeksi, mjere

Assessment in spondyloarthropathies

Nadica LAKTAŠIĆ-ŽERJAVIĆ

Clinic for Rheumatic Diseases and Rehabilitation

Clinical Hospital Center Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Summary

Spondyloarthropathies (SpA) represent a group of chronic inflammatory disorders of unknown etiology that affect spine, peripheral joints and entheses. Ankylosing spondylitis (AS) represents SpA that primarily affects axial skeleton. Psoriatic arthritis (PsA) represents SpA with primarily joint involvement.

Most rheumatic diseases are characterized by the absence of a single quantitative measure which can serve as a pathognomonic diagnostic test and to assess and monitor clinical status in individual patients. Therefore, an extensive array of disease-specific quantitative measures and indices of these measures have been developed to quantify patient status and are used in clinical trials and clinical care. Quantitative measurement has led to major advances in diagnosis, prognosis and management of chronic rheumatic diseases. The assessment tools of disease activity and outcomes in AS and PsA are described.

Key words: spondyloarthropathy, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, assessment, activity, outcomes, indices, measures

Uvod

Seronegativne spondiloartropatije/itisi (SpA) skupina su upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije koje se klinički karakteriziraju upalom sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, perifernih zglobova, tetivnih hvatišta (enteza) i ekstraskeltnim manifestacijama kao što su promjene na koži, očima, srčanim zaliscima i aorti. Zajedničko im je obilježje negativan nalaz reumatoidnog faktora te pojavljivanje bolesti među bliskim srođnicima uz visoku zastupljenost B27 antigena tkivne podudarnosti. Prikazani su instrumenti praćenja ankilozantnog spondilitisa (AS) kao predstavnika SpA s predominantnim zahvaćanjem aksijalnog skeleta i psorijatičnog artritisa (PsA) kao predstavnika SpA s predominantnim zahvaćanjem perifernih zglobova.

Ankilozantni spondilitis (AS) kronična je upalna reumatska bolest karakterizirana upalnom križoboljom koja proizlazi iz simetričnog sakroileitisa i spondilitisa, formiranjem sindezmofta i postupnom ankilozom kralježničkog stupa. Često je udružen s perifernim artritismom (predominantno korijenskih zglobova), entezitisom i iridociklitisom.

AS je terapijski izazov za kliničara s obzirom na postupno progresivni tijek bolesti na koji se ograničeno može utjecati. Temelj liječenja su nesteroidni antireumatici (NSAR; engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs) kao simptom modificirajući lijekovi te medicinska gimnastika u svrhu održavanja pokretljivosti kralježnice, odnosno odgađanja ankiloze i u konačnici postizanja ankiloze u funkcionalno povoljnom položaju tijela. Temeljni lijekovi,

tj. bolest modificirajući antireumatski lijekovi (engl. disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs), u prvom redu sulfasalazin, pokazali su se učinkoviti samo u slučaju perifernog artritisa, a ne utječu na tijek bolesti na aksijalnom skeletu. Snažne promjene u liječenju AS-a nastale su uvođenjem bioloških lijekova (antagonista TNF-alfa, eng. tumor necrosis factor), no još uvijek nije dovoljno istražena dugoročna korist i rizik samog liječenja. Biološki lijekovi utječu na upalnu aktivnost, funkcionalni status i kvalitetu života, ali je upitno u kojoj mjeri biološki lijekovi mogu dugoročno usporiti progresiju strukturnih promjena na kralježnici. S obzirom na njihovu skupoću, postavlja se i ekonomska opravdanost liječenja u AS-u, odnosno odabira bolesnika kod kojih postoji indikacija za liječenje biološkim lijekom. Stoga je njihovo uvođenje, iako ne jedini, ipak bio snažan poticaj za postizanje konsenzusa oko izrade i vrjednovanja instrumenata procjene aktivnosti bolesti i učinkovitosti terapijskih modaliteta u AS-u, a na osnovi rezultata kliničkih istraživanja s konačnim ciljem izrade preporuka za liječenje i praćenje bolesnika s AS-om. Imajući na umu dobrobit bolesnika i poboljšanje ishoda bolesti pri EULAR-u (engl. European League Against Rheumatism), 1995. osnovana je radna grupa nazvana ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) koju čine 22 stručnjaka iz područja reumatologije (20 reumatologa i dva ortopedski kirurga) iz ukupno 14 zemalja sa svrhom izrade preporuka za liječenje bolesnika s AS-om. Njihove preporuke u 10 točaka dane su u tablici 1 (1).

U AS klinička manifestacija bolesti uključuje sve aspekte ekspresije bolesti, uključujući aksijalnu bolest, periferni artritis, entezitis i izvanzglobne manifestacije bolesti. ASAS radna grupa je donijela preporuke koji su to osnovni pokazatelji koje treba vrjednovati pri kliničkom praćenju bolesnika s AS-om (1). Navedeni temeljni skup pokazatelja u AS-u (engl. core set of domains in AS) uključuje sva navedena područja kliničkih manifestacija bolesti uz preporuku jednog ili više mjernih instrumenata za procjenu svakog područja (tablica 2.). Navedeni se pokazatelji periodično procjenjuju, a učestalost procjene (npr. svaka tri mjeseca) individualno se određuje ovisno o simptomima bolesti i njihovoj težini te vrsti medikamentoznog liječenja. Općenito je dana preporuka da se radiografska procjena ne bi trebala obavljati češće od jednom u svake dvije godine. Iznimno se u nekih bolesnika radiografska procjena može obaviti u razmaku od šest mjeseci (to je najmanji period u kojem se u pojedinim bolesnika mogu razviti sindezmofti), što se ujedno smatra najmanjim preporučenim intervalom između dva radiografska snimanja. Laterolateralna snimka slabinske i vratne kralježnice preporučuje se za periodičnu procjenu

Tablica 1. ASAS preporuke za liječenje ankilozantnog spondilitisa (ref. 1)
Table 1. ASAS recommendations for the management of ankylosing spondylitis (ref. 1)

1.	Liječenje treba modificirati uzimajući u obzir: <ul style="list-style-type: none"> • trenutačne manifestacije bolesti (zahvaćanje aksijalnog skeleta, perifernih zglobova, enteza, ekstraartikularne promjene) • aktivnost bolesti/upale • bol • funkcionalni status bolesnika • nastale strukturne promjene (zahvaćanje kuka, deformacije kralježnice) • opće stanje zdravlja/bolesti (dob, spol, komorbiditet, konkomitentna terapija) • želje i očekivanja bolesnika
2.	U praćenje bolesti treba uključiti anamnestičke pokazatelje, kliničke pokazatelje, laboratorijske testove, metode oslikavanja, a sve prema kliničkim manifestacijama bolesti i ASAS određenom temeljnom skupu pokazatelja u AS-u.
3.	Optimalno liječenje u AS-u zahtijeva kombinaciju nefarmakološkog i farmakološkog liječenja.
4.	Nefarmakološko liječenje uključuje edukaciju bolesnika i svakodnevnu medicinsku gimnastiku.
5.	NSAR je prvi lijek izbora u liječenju boli i ukočenosti u bolesnika s AS-om. U bolesnika s povišenim rizikom od GI nuspojava preporuča se istodobna primjena blokatora protonske pumpe ili primjena COX-2 selektivnih NSAR-a.
6.	Analgetici kao što su paracetamol i opioidi mogu se koristiti za kontrolu boli u bolesnika u kojih je nezadovoljavajuća kontrola bola postignuta optimalnom dozom NSAR-a ili ih bolesnik ne podnosi ili su kontraindicirani.
7.	Lokalne infiltracije kortikosteroida u područje upale dio su liječenja. Sustavna terapija kortikosteroidima kod zahvaćanja aksijalnog skeleta nije poduprta dokazima.
8.	Nema dokaza o učinkovitosti temeljnih lijekova, uključujući sulfasalazin i metotreksat, u liječenju aksijalne bolesti. Sulfasalazin se može primijeniti u liječenju perifernog artritisa.
9.	Anti-TNF liječenje indicirano je u bolesnika s trajno visokom aktivnosti bolesti unatoč konvencionalnoj terapiji vođenoj prema ASAS preporukama. Nema dokaza o potrebi obvezatnog uzimanja temeljnih lijekova prije ili istodobno s anti-TNF lijekovima u bolesnika s aksijalnom bolesti.
10.	Potpuna artroplastika kuka je izbor liječenja u bolesnika s refraktornom boli i nesposobnošću uz radiološki dokaz strukturnih promjena kuka, neovisno o dobi bolesnika. Kirurgija kralježnice (npr. korektivna osteotomija i stabilizacija) mogu biti od koristi u odabраних bolesnika.

napredovanja strukturnih promjena na kralježnici. Procjena prsne kralježnice je indicirana u odabраних bolesnika, posebice ako se sumnja na prijelom. Kada su radiološki jasno utvrđene kronične upalne promjene sakroilijakalnih zglobova, njihovo ponovljeno snimanje daje malo korisnih podataka, s druge strane periodična radiološka procjena kukova može biti od koristi. Magnetna rezonancija (MR) sakroilijakalnih zglobova i kralježnice nije uključena u ASAS preporuke, no svakako ima svoje mjesto u objektivizaciji upale na aksijalnom skeletu u svrhu ranog postavljanja dijagnoze te određivanja aktivnosti odnosno kroniciteta promjena pri praćenju bolesnika.

U daljnjem tekstu pregledno su prikazani mjerni instrumenti za procjenu u AS-u koje preporučuje ASAS grupa. Svi navedeni instrumenti nisu validirani na hrvatskom jeziku i prikazani su u slobodnom prijevodu autora članka.

Tablica 2. ASAS grupa – temeljni skup pokazatelja u praćenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (ref. 1)

Table 2. ASAS group – core set of domains in ankylosing spondylitis (ref. 1)

Pokazatelj	Instrument procjene	Praćenje kliničara	Praćenje učinka liječenja	
			SMARD i FT	DC-ART
Spinalna bol	VAS noću i VAS prethodni tj.	+	+	+
JZ kralježnice	VAS (pitanje iz BASDAI)	+	+	+
Umor	VAS			+
Globalna procjena bolesnika	VAS prethodni tjedan	+	+	+
Funkcionalni status	BASFI ili Dougados funkcionalni indeks (DFI)	+	+	+
Spinalna mobilnost	Indeks disanja, Schoberova mjera, udaljenost okciput-zid, BASMI	+	+	+
Periferni zglobovi i enteze	otečeni zglobovi (44): enteze ?	+		+
Reaktanti akutne upale	SE	+		+
RTG obrada a) postavljanje dijagnoze b) praćenje svake dvije godine, iznimno šest mjeseci	a) L kralježnica, AP i LL snimka; eventualno zdjelica i SI zglobovi b) L i C kralježnica, LL snimka; na indikaciju zdjelica i Th kralježnica			+

SMARD – engl. symptom modifying antirheumatic drug

FT – fizikalna terapija

DC-ART – engl. disease controlling antirheumatic treatment

VAS – vizualna analogna skala

BASFI – engl. The Bath ankylosing spondylitis functional index

BASDAI – engl. The Bath ankylosing spondylitis disease activity index

BASMI – engl. The Bath ankylosing spondylitis metrology index

Procjena funkcionalnog statusa u AS-u

Indeks za procjenu funkcionalne sposobnosti u AS – BASFI (engl. The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). To je mjerni instrument specifično dizajniran radi utvrđivanja stupnja funkcionalne nesposobnosti u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (AS). Sastoji se od 10 pitanja. Prvih osam pitanja odražava ograničenja u ciljanim svakodnevnim aktivnostima vezano uz strukturne promjene lokomotornog sustava. Preostala dva pitanja odnose se na ograničenja u ukupnoj svakodnevnoj aktivnosti: na poteškoće pri obavljanju aktivnosti tijekom prethodnog mjeseca (tablica 3.). Bolesnik ispunjava upitnik i daje odgovor na svako pitanje obilježavajući križićem prema vizualnoj analognoj skali (VAS). Skala je milimetarska (0 – 100). Rezultat svakog pitanja određuje se ravnalom u milimetrima. Ukupan zbroj svih pitanja dijeli se s brojem pitanja, tj. s 10 i dobije se srednja vrijednost – vrijednost BASFI koja se u konačnici

Tablica 3. BASFI – Bath funkcionalni indeks za ankilozantni spondilitis (prema ref. 1)

Table 3. BASFI – The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks (according to ref. 1)

*Osnovno pitanje: Koliko su vaše poteškoće, odnosno možete li:		Odgovori: bez poteškoća.....neizvedivo VAS 0-100
1.	obući čarape bez pomoći druge osobe ili pomagala?	I-----I -----I
2.	sagnuti se naprijed u trupu kako biste podigli predmet s poda bez pomoći druge osobe ili pomagala?	I-----I -----I
3.	dosegnuti visoku policu bez pomoći druge osobe ili pomagala?	I-----I -----I
4.	ustati iz sjedećeg položaja sa stolca bez pomoći ruku?	I-----I -----I
5.	ustati s poda iz ležećeg položaja na leđima bez pomoći?	I-----I -----I
6.	stajati bez smetnji i pridržavanja 10 minuta?	I-----I -----I
7.	popeti se 12 -15 stuba stavljajući samo jednu nogu na svaku stubu bez pomoći rukohvata ili pomagala za hod ?	I-----I -----I
8.	pogledati preko ramena bez okretanja cijelog tijela ?	I-----I -----I
9.	obavljati fizički zahtjevne poslove (npr. terapijske vježbe, vrtlarske poslove, sportske aktivnosti)?	I-----I -----I
10.	obavljati cjelodnevne obveze, bilo na poslu ili kod kuće?	I-----I -----I

* odnosi se na aktivnosti tijekom prethodnog mjeseca
VAS – vizualna analogna skala

može izraziti u milimetrima (0 –100) ili u centimetrima (0 –10), npr. 95 mm ili 9,5 cm. Što je veći ukupan zbroj to je značajniji funkcionalni deficit (2).

Procjena pokretljivosti u AS-u

Indeks za procjenu pokretljivosti u AS – BASMI (engl. The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Uključuje najmanji broj kliničkih mjera za procjenu aksijalne pokretljivosti. Ocjenjuje se pokretljivost vrata, prsnog koša, kukova i mekog tkiva zdjelice u ukupno pet mjerenja (tablica 4.). Za prva tri mjerenja koja su parna (npr. rotacija vratom ulijevo i udesno) uzima se srednja vrijednost. Zbrojeni rezultat svih pet mjera iznosi 0 –10. Što je veći ukupni rezultat to je manja aksijalna pokretljivost (3). Nedostatak ovog mjernog instrumenta je što oduzima dosta vremena te ne uključuje praćenje respiratorne pomičnosti prsnog koša. U svakodnevnom kliničkom praćenju bolesnika dovoljno je mjerenje pokretljivosti slabinske kralježnice Schoberovom mjerom i respiratorne pokretljivosti prsnog koša indeksom disanja.

Tablica 4. BASMI – Bath indeks za procjenu pokretljivosti u ankilozantnom spondilitisu (prema ref. 1)

Table 4. BASMI – The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (according to ref. 1)

Mjerenja	Blago 0	Umjereno 1	Teško 2
Cervikalne rotacije	> 70°;	20 – 70°	< 20°
Udaljenost tragus – zid	< 15 cm	15 – 30 cm	> 30 cm
Lumbalna laterofleksija	> 10 cm	5 – 10 cm	< 5 cm
Lumbalna fleksija – Modificirani Schober	> 4 cm	2 – 4 cm	< 2 cm
Intermaleolarna udaljenost	> 100 cm	70 – 100 cm	< 70 cm

Procjena umora u AS-u

Umor je značajan simptom u AS-u. Bolesnici ga doživljavaju kao značajan dio kliničke slike bolesti odnosno povezan je s aktivnosti bolesti, funkcionalnim statusom i, što je važno, s kvalitetom života u bolesnika s AS-om. (4,5,6) To je prepoznato u kliničkim istraživanjima tako da je uključen u procjenu kao jedan od parametara ishoda. Do sada nije razvijen specifičan instrument za procjenu umora u AS-u. Jedno pitanje u BASDAI-u (tablica 6.) odnosi se na umor i procjenjuje se VAS od 0 – 100. Niti jedan od drugih složenih indeksa ne procjenjuje umor kao simptom bolesti. Navedeno pitanje pokazalo se osjetljivim i specifičnim za procjenu umora u pacijenata s AS-om uz cut-off vrijednost od 70 mm (4). Tako procijenjen umor dobro korelira s aktivnošću bolesti. Kako je umor značajan dio kliničke slike različitih kroničnih bolesti u procjeni umora u bolesnika s AS-om može se koristiti i FACIT-F indeks (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) koji je primarno razvijen za procjenu umora u bolesnika s malignim bolestima (tablica 5.). Sastoji se od ukupno 13 tvrdnji i bolesnik procjenjuje u kojoj su mjeri navedene tvrdnje istinite u odnosu na razdoblje od prethodnih tjedan dana. Ocjenjuje se petostupanjskom Likertovom skalom (0–4). Ukupan zbroj iznosi od 0 do 52 i što je veći to je umor izraženiji. Najmanja klinički značajna razlika u ukupnom zbroju iznosi 3–4. FACIT-F je validiran u PsA i dobro korelira s aktivnošću bolesti (6).

Procjena aktivnosti bolesti u AS-u

Indeks aktivnosti bolesti razvijen za AS - BASDAI (engl. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). BASDAI je zlatni standard za mjerenje aktivnosti bolesti u AS-u (7). Brz je i jednostavan. Za ispunjavanje je potrebno 30 sekundi do dvije minute. To je složeni indeks. Sastoji se od šest pitanja kojima se procjenjuje pet osnovnih simptoma bolesti, a to su: umor, bol u

Tablica 5. FACIT-F – indeks za procjenu umora u kroničnim bolestima
Table 5. FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue

Koliko je istinita tvrdnja za vas u posljednjih sedam dana?	Uopće ne 0	Malo 1	Nešto 2	Prilično 3	Vrlo mnogo 4
1. Osjećam se iscrpljeno.					
2. Osjećam se u cijelosti slabo.					
3. Osjećam se bezvoljno.					
4. Osjećam se umorno.					
5. Zbog umora teško započinjem poslove.					
6. Zbog umora teško završavam poslove.					
7. Imam energije.					
8. Mogu raditi uobičajene poslove.					
9. Moram spavati tijekom dana.					
10. Preumoran/preumorna sam da bih jeo/jela.					
11. Potrebna mi je pomoć za uobičajene poslove.					
12. Frustriran/frustrirana sam jer sam preumoran/preumorna za stvari koje želim činiti.					
13. Zbog umora ograničio/ograničila sam socijalne aktivnosti.					

www.FACIT.org

kralježnici, bolnost i oteklina zglobova, područja lokalizirane osjetljivosti na dodir i pritisak te jutarnja zakočenost. Na svaki simptom odnosi se po jedno pitanje, osim na jutarnju zakočenost na koju se odnose dva pitanja (tablica 6.). Bolesnik ispunjava upitnik i daje odgovor na svako pitanje obilježavajući križićem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) u rasponu od 0 do 10 cm, pri čemu 0 znači da nema tegoba, a 10 da su tegobe izrazito teške. Rezultat svakog pitanja određuje se ravnalom. Pitanja se odnose na protekli tjedan. Ne postoji krivi odgovor. Kako bi sva područja jednako utjecala na krajnji rezultat uzima se srednja vrijednost zadnjih dvaju pitanja koja se odnose na jutarnju zakočenost i ta se vrijednost pribraja ostalim i dijeli s pet. Odnosno, zbroju prvih četiriju pitanja pribraja se srednja vrijednost zadnjih dvaju pitanja i dijeli se s pet. Dobije se rezultat između 0 i 10. Što je rezultat veći to je veća aktivnost bolesti. BASDAI je višestruko validiran indeks u AS-u i preveden je na nekoliko jezika. Međunarodno je prihvaćeno da je aktivnost bolesti mala ako je BASDAI <3, a bolest je aktivna ako je BASDAI >4, što ujedno znači i kriterij za uključivanje u liječenje u većini kliničkih studija. BASDAI se najčešće upotrebljava i kao pokazatelj učinkovitosti liječenja u kliničkim studijama na bolesnicima s AS-om. Najmanja klinički značajna razlika u rezultatu BASDAI je

Tablica 6. BASDAI – Bath indeks za procjenu aktivnosti bolesti u ankilozantnom spondilitisu (prema ref. 7)
Table 6. BASDAI – The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks (according to ref. 7)

Osnovno pitanje: Molimo vas odgovorite na pitanja tako da označite križićem mjesto koje smatrate da odgovara jačini vaših tegoba. Pitanja se odnose na protekli tjedan. Ne postoji krivi odgovor.		Odgovori: odsutan/odsutna.....vrlo težak/teška 0 – 10 (VAS 10 cm)
1.	Kako biste ocijenili/Ocijenite??? opći osjećaj umora?	I-----I -----I
2.	Kako biste opisali/Opišite??? ukupan intenzitet boli u vratu, križima ili kukovima?	I-----I -----I
3.	Kako biste opisali/Opišite?? ukupan intenzitet boli i/ili otekline u ostalim zglobovima (isključujući vrat, križa i kukove)?	I-----I -----I
4.	Kako biste opisali/Opišite?? ukupnu razinu nelagode koju vam čine područja tijela osjetljiva na dodir ili pritisak?	I-----I -----I
Pitanja koja se odnose na jutarnju zaočuenost.		
5.	Kako biste procijenili/Procijenite?? razinu jutarnje zaočuenosti?	I-----I -----I
6.	Koliko vremenski traje vaša jutarnja zaočuenost od trenutka buđenja (skala u satima)?	I-----I -----I 0 ½ 1 1 ½ ≥2

apsolutna promjena za 1 cm na skali 0 –10 ili relativna promjena za 22,5%.

Procjena broja bolnih i otečenih zglobova u AS-u

Zglobni indeks u ankilozantnom spondilitisu. Za procjenu broja bolnih i otečenih zglobova radna grupa ASAS predložila je zglobni indeks koji obuhvaća ukupno 44 zgloba (8). Palpatorno se na bolnost ocjenjuju ukupno 44 zgloba, dok se na oteklinu ocjenjuje 40 zglobova s obzirom na to da su iz procjene isključeni rameni zglob i zglob kuka (slika 1.).

Procjena učinka liječenja

ASAS kriteriji za za kratkoročno poboljšanje u AS-u (engl. Assessment in Ankylosing Spondylitis Improvement Criteria; ASAS-IC). Radi objektivizacije učinkovitosti pojedine terapijske intervencije u AS-u 2001. godine ASAS grupa stručnjaka pri EULAR-u objavila je kriterije za kratkoročno simptomatsko poboljšanje u pacijenata s AS-om (tablica 7.), a na osnovi rezultata kliničkih istraživanja liječenja nesteroidnim antireumaticima (9). Navedeni su se kriteriji pokazali dobrim u procjeni učinkovitosti liječenja NSAR-a, temeljnim lijekovima i fizikalnom terapijom u AS-u. Prvobitno se planiralo uključiti pet parametara kliničke procjene bolesnika s AS-om (engl. core outcome domains),

Tablica 7. ASAS-IC – ASAS kriteriji kratkoročnog poboljšanja u ankilozantnom spondilitisu (prema ref. 9)*

Table 7. ASAS-IC – ASAS criteria for short term improvement in ankylosing spondylitis (according to ref. 9)

Pokazatelj**		Instrument
1. bol u kralježnici		VAS (0 -100)
2. bolesnikova globalna procjena aktivnosti njegove bolesti		VAS (0 -100)
3. funkcionalni status		BASFI
4. upala / zakočenost		srednja vrijednost zadnja dva pitanja iz BASDAI
ASAS 20 response criteria [†]	ASAS 50 response criteria ^{††}	ASAS 70 response criteria ^{††}
relativno poboljšanje za \geq 20 % i apsolutno poboljšanje za \geq 10 mm VAS (0-100) u barem 3 od 4 domene ASAS-IC	relativno poboljšanje za \geq 50 % i apsolutno poboljšanje za \geq 20 mm na VAS (0-100) u barem 3 od 4 domene ASAS-IC	relativno poboljšanje za \geq 70 % i apsolutno poboljšanje za \geq 20 mm na VAS (0-100) u barem 3 od 4 domene ASAS-IC
dopušteno relativno pogoršanje za \leq 20 % i apsolutno pogoršanje za \leq 10 mm VAS (0-100) u preostaloj 4. domeni ASAS-IC	nije dopušteno pogoršanje u preostaloj 4. domeni ASAS-IC	nije dopušteno pogoršanje u preostaloj 4. domeni ASAS-IC

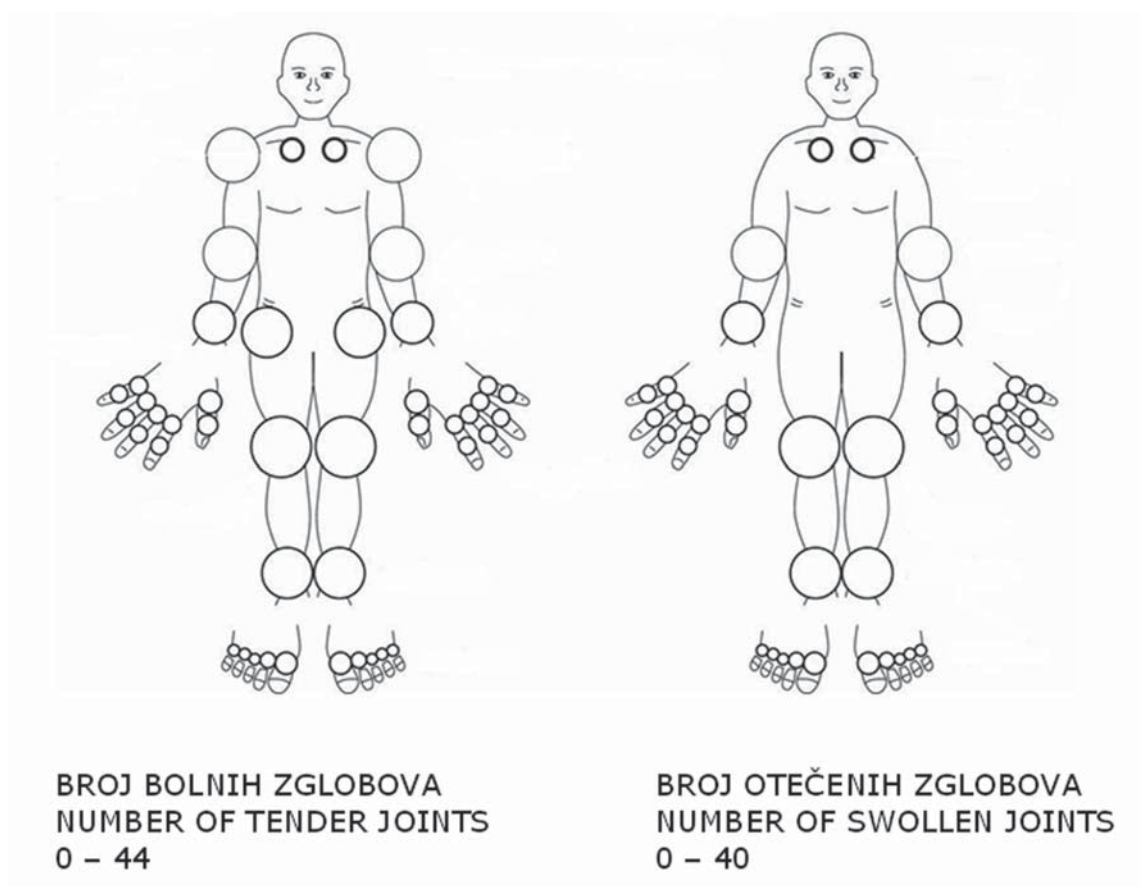
* razvijeni prvobitno za procjenu učinka liječenja NSAR-a u AS-u

** procjena se obavlja u odnosu na prethodni tjedan

no u konačnici su u procjenu uključena četiri osnovna parametra, a to su: bol u kralježnici, bolesnikova globalna procjena aktivnosti njegove bolesti, funkcionalni status i aktivnost upale. Iz procjene je kao peti parametar, radi nedokazanog utjecaja kratkoročnog liječenja NSAR-a na navedeni pokazatelj, isključena spinalna mobilnost. Treba uočiti da se za procjenu upale ne koriste uobičajeni laboratorijski pokazatelji (SE, CRP), već se procjenjuje posredno – putem jutarnje zakočenosti. Na osnovi procjene tih četiriju pokazatelja, prvobitno su definirani kriteriji 20% kratkoročnog poboljšanja (engl. ASAS 20 response criteria) kao povoljnog terapijskog odgovora (tablica 7.). Poslije su kriteriji postroženi pa su 2004. godine definirani kriteriji 50% i 70% poboljšanja kao povoljnog terapijskog odgovora engl. ASAS 50 response criteria; ASAS 70 response criteria) (10). Navedeni stroži kriteriji primjenjuju se uglavnom u studijama s anti-TNF lijekovima. Zadovoljavanje ASAS 50 kriterija povoljnog terapijskog odgovora, odnosno 50-postotno poboljšanje smatra se dobrim i poželjan je cilj liječenja anti-TNF lijekovima, dok se 70-postotno poboljšanje smatra dramatičnim.

Kako biološki lijekovi djeluju na reaktante akutne upale i na spinalnu mobilnost, pojedine studije u procjeni terapijskog učinka biološkog lijeka primjenjuju i ASAS 5/6 kriterije povoljnog terapijskog odgovora koji uključuju ukupno šest pokazatelja procjene (bol u kralježnici, bolesnikova globalna procjena aktivnosti

Slika 1. Zglobni indeks u ankilozantnom spondilitisu. (prema ref. 8)
Picture 1. Joint count in ankylosing spondylitis. (according to ref. 8)



njegove bolesti, funkcionalni status, upala/zakočenost, spinalna mobilnost, reaktanti akutne faze upale). Povoljan terapijski odgovor je definiran kao barem 20-postotno poboljšanje u barem pet domena procjene (tablica 8.) (11).

Psorijatički artritis (PsA) kronična je upalna reumatska bolest koja zahvaća periferne zglobove i aksijalni skelet, a povezana je s psorijazom. Kao i u ankilozantnom spondilitisu, uvođenje novih lijekova u liječenje PsA, posebice bioloških lijekova, dodatno je naglasilo potrebu razvijanja i vrjednovanja standardiziranih instrumenata za procjenu aktivnosti bolesti, terapijskog odgovora i ishoda bolesti. Većina instrumenata procjene koja se koristi u PsA adaptirana je ili posuđena iz srodnih bolesti (za procjenu bolesti na perifernom skeletu od reumatoidnog artritisa, za procjenu bolesti na aksijalnom skeletu od ankilozantnog spondilitisa), dok je tek mali broj instrumenata razvijen specifično za PsA. Iako su srodne, te se bolesti ipak razlikuju u kliničkoj slici. Tako se periferni artritis u PsA po svojim karakteristikama u većini slučajeva razlikuje

Tablica 8. ASAS 5/6 kriteriji poboljšanja u ankilozantnom spondilitisu *
(prema ref. 1)

Table 8. ASAS 5/6 improvement criteria in ankylosing spondylitis.
(according to ref. 1)

Pokazatelj**	Instrument
1. bol u kralježnici	VAS (0 -100)
2. bolesnikova globalna procjena aktivnosti njegove bolesti	VAS (0 -100)
3. funkcionalni status	BASFI
4. upala / zakočenost	srednja vrijednost zadnja dva pitanja iz BASDAI-a
5. spinalna mobilnost	indeks disanja, Schoberova mjera, udaljenost okciput – zid
6. reaktanti akutne faze upale	CRP / SE
ASAS 5/6 response criteria	
Povoljan terapijski odgovor definiran je kao relativno poboljšanje za $\geq 20\%$ u barem pet od šest domena	

* razvijeni za procjenu učinka liječenja anti-TNFa u AS-u

** procjenjuju se u odnosu na prethodni tjedan

od onog u RA (asimetričan raspored, češće oligortikularan oblik, sklonost zahvaćanju drugih zglobnih razina, kao što su DIP zglobovi šaka i korijenski zglobovi, entezitis i daktilitis kao značajan dio kliničke slike bolesti). Promjene aksijalnog skeleta u PsA također imaju sklonost asimetriji i diskontinuiranom zahvaćanju za razliku od AS-a. Stoga su posuđeni instrumenti morali najprije biti vrjednovani u bolesnika s PsA. Time se ujedno nameće i potreba za razvijanjem specifičnih mjernih instrumenata u PsA. Dodatna otežavajuća okolnost je kožna psorijaza koja također utječe na kvalitetu života kao krajnjeg ishoda bolesti u bolesnika s PsA. Tablica 9. prikazuje moguća područja procjene u PsA i mjerne instrumente. (12,13)

Procjena učinkovitosti liječenja u PsA

Kriterij za procjenu povoljnoga terapijskog odgovora u psorijatičnom artritisu - PsARC (engl. Psoriatic Arthritis Responce Criteria). PsARC je mjerni instrument specifično razvijen za psorijatični artritis (tablica 10.). Ne uključuje procjenu psorijaze. Prvi je put korišten za procjenu terapijskog učinka sulfasalazina u PsA. (14,15) Uključuje bolesnikovu i liječnikovu globalnu ocjenu stanja, broj bolnih i broj otečenih zglobova. Za ocjenu stanja bolesti koristi se Likertova petostupanjska skala (1–5). Poboljšanje ili pogoršanje je definirano kao promjena na Likertovoj skali za barem jednu jedinicu. Za procjenu zglobova koristi se ACR (engl. American College of Rheumatology) zglobni indeks od 68 bolnih i 66 otečenih zglobova (u procjeni otečenih zglobova isključeni su zglobovi kuka). Navedeni zglobni indeks uključuje na šakama metakarpofalangealne

Tablica 9. Područja procjene u PsA i mjerni instrumenti.
(prema ref. 12)

Table 9. Outcome measures in PsA.
(according to ref. 12)

Područje		Mjerni instrumenti*	Složeni instrumenti*
aktivnost bolesti	periferni artritis	broj bolnih zglobova (78, ACR68, 28, drugi) broj otečenih zglobova (76, ACR66, 28, drugi) bolesnikova ocjena zglobne boli (VAS) liječnikova ocjena zglobne boli (VAS) jutarnja zakočenost zglobova bol reaktanti akutne upale (SE, CRP)	ACR 20/50/70 DAS/EULAR DAS28/EULAR PsARC response criteria
	aksijalni skelet	pacijentova ocjena boli (VAS) jutarnja zakočenost kralježnice (VAS)	BASDAI
	entezitis	MEI MASES	
	daktilitis	Dactylitis Severity Score ?	
	koža	eritem induracija skala raširenost (BSA)	PASI Psoriasis Area and Severity Index NPF-Ps
nokti		NAPSI mNAPSI	
funkcionalni status	periferni artritis	HAQ, HAQ-S AIMS	
	aksijalni skelet	BASFI	
	umor	FACIT Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	
kvaliteta života	PsA	PsAQOL SF36 DLQI	
	koža	SF36 DLQI	
strukturno oštećenje	periferni artritis	radiogram šaka i stopala	Steinbrocker score (modificiran) Sharp score (modificiran) Rau/Wassenberger score
		ostalo (MRI, UZV)	?
	aksijalni skelet	Rtg, MRI, UZV	?

* istaknuto su otisnuti mjerni instrumenti specifično razvijeni za PsA

zglobove (MCP, pet zglobova), proksimalne interfalangealne zglobove (PIP, četiri zgloba), distalne interfalangealne zglobove (DIP, četiri zgloba) i interfalangealni zglob palca (IF, jedan zglob). Na stopalima uključuje srednji tarzalni zglob, metatarzofalangealne zglobove (MTP, pet zglobova), interfalangealni zglob palca (IF, jedan zglob) te proksimalne interfalangealne zglobove (PIP, četiri

Tablica 10. PsARC – kriteriji za procjenu učinka liječenja u PsA (prema ref. 14)*
Table 10. PsARC – Psoriatic arthritis response criteria (according to ref. 14)

1.	Bolesnikova globalna ocjena bolesti (1 – 5) 1 = odsutna, 2 = blaga, 3 = umjerena, 4 = teška, 5 = vrlo teška
2.	Liječnikova globalna ocjena bolesnikove bolesti (1 – 5) 1 = odsutna, 2 = blaga, 3 = umjerena, 4 = teška, 5 = vrlo teška
3.	Broj bolnih zglobova od ukupno 68
4.	Broj otečenih zglobova od ukupno 66 (ne ocjenjuju se kukovi)
ad. 1. i 2.	poboljšanje / pogoršanje ; promjena ≥ 1 jedinicu
ad. 3. i 4.	pogoršanje / poboljšanje ; promjena ≥ 30 %
Pozitivan terapijski odgovor	poboljšanje u barem dva od četiri kriterija, od kojih jedan mora biti broj bolnih ili broj otečenih zglobova, uz obvezatnu odsutnost pogoršanja u preostala dva kriterija

* razvijeni prvobitno za procjenu učinka sulfasalazina u PsA.

zgloba). Zatim uključuje ručni zglob, lakat, rame, sternoklavikularni zglob, akromioklavikularni zglob, temporomandibularni zglob, kuk, koljeno i nožni zglob. Na svakoj šaci ocjenjuje se 14 zglobova, na svakom stopalu 11 zglobova uz preostalih devet parnih zglobova na tijelu. Poboljšanje ili pogoršanje u zglobnom indeksu definirano je kao promjena u broju bolnih i/ili otečenih zglobova za barem 30%. Pozitivan terapijski odgovor korištenjem PsARC-a definiran je kao poboljšanje u barem dva od četiri kriterija, od kojih jedan mora biti broj bolnih ili broj otečenih zglobova, uz obvezatnu odsutnost pogoršanja u preostala dva kriterija.

Zaključak

Periodična procjena aktivnosti bolesti i učinkovitosti liječenja nezaobilazan je dio dobre kliničke prakse s krajnjim ciljem očuvanja kvalitete života bolesnika.

Literatura:

1. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas D i sur. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
2. Calin A, Garrett S, Whitelock H, i sur. new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
3. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis: The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
4. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 2005;53:5-11.
5. Turan Y, Duruoz MT, Bal S, Guvenc A, Cerrahoglu L, Gurgan A. Assessment of fa-

tigue in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;27:847-52.

6. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional Assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:936-9.
7. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
8. Spoorenberg A, van der Heijde D, Dougados M, i sur. Reliability of self assessed joint counts in ankylosong spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:799-803.
9. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dugados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1976-86.
10. Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation of Exercise of the ankylosing Spondylitis Assessment study (ASAS) group responce criteria in ankylosing spondilitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum* 2004;51:316-20.
11. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheum* 2005;23(Suppl.39):S133-41.
12. Kavanaugh A, Cassell S. The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheum* 2005;23(Suppl.39):S142-7.
13. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64:49-54.
14. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E i sur. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
15. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E i sur. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.