

# **Μετρολογία στη ρευματοειδή αρθρίτιδα**

**Παρασκευή Β. Βούλγαρη**

**Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

# Εισαγωγή

- Η χρησιμοποίηση **εργαλείων** για την **αντικειμενική εκτίμηση** της ενεργότητας της νόσου διευκόλυνε την αποτελεσματική **χρήση** των **παλαιών** και **νέων** Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) για τον έλεγχο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ)
- Τα **εργαλεία** αυτά περιλαμβάνουν **σύνθετες μετρήσεις** που ενσωματώνουν κάποιες βασικές **κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους** και επιτρέπουν την τυποποιημένη **ποσοτική εκτίμηση** της **ενεργότητας** της νόσου και **απόκρισης** στη **θεραπεία**
- Τα εργαλεία εκτίμησης της ενεργότητας της ΡΑ είναι **χρήσιμα** στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων:
  - Μείωση συμπτωμάτων
  - Πρόληψη ή μείωση της δομικής αρθρικής βλάβης
  - Διατήρηση λειτουργικότητας

# Εργαλεία εκτίμησης της ΡΑ(Ι)

---

- **Σύνθετοι δείκτες για εκτίμηση ενεργότητας** της νόσου
- **Κριτήρια απόκρισης** στη θεραπεία
- **Εργαλεία για εκτίμηση λειτουργικότητας** της νόσου

# Εργαλεία εκτίμησης της ΡΑ(ΙΙ)

- Οι **σύνθετοι δείκτες ενεργότητας** της νόσου και τα κριτήρια απάντησης στη θεραπεία επιτρέπουν την εκτίμηση:
  - του βαθμού ενεργότητας της ΡΑ
  - την έκταση της βελτίωσης
  - αν έχει επιτευχθεί ύφεση
  - Τα **κριτήρια απόκρισης** π.χ. ACR κριτήρια απόκρισης, χρησιμοποιούνται κυρίως σε κλινικές μελέτες
  - **Εκτίμηση λειτουργικότητας:** HAQ, SF-36

# Εκτίμηση ενεργότητας της ΡΑ(Ι)

- Οι επιμέρους παράμετροι που χρησιμοποιούνται σε σύνθετες **μετρήσεις** επιλέχτηκαν με μεθόδους που χρησιμοποίησαν **κλινικά** δεδομένα και κάποια **κριτήρια αξιολόγησης** εγκυρότητας
  - Tugwell P, et al. *J Rheumatol* 1982;9:758
  - Van der Heidje DM, et al. *Ann Rheum Dis* 1992;51:177
  - Gold Smith CH, et al. *J Rheumatol* 1993;20:561
- Επιμέρους **παράμετροι** που χρησιμοποιούνται σε εργαλεία **μέτρησης ενεργότητας** της νόσου είναι:
  - Οιδηματώδεις και ευαίσθητες αρθρώσεις
  - Εκτίμηση πόνου
  - Σφαιρική εκτίμηση ασθενούς και γιατρού
  - Πρωτεΐνες οξείας φάσης
  - Άλλες παράμετροι: διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας, βαθμός κόπωσης, μείωση λειτουργικής ικανότητας

# Εκτίμηση αρθρώσεων

- **Οιδηματώδεις αρθρώσεις** : οίδημα μαλακών μορίων, παρουσία αρθρικού υγρού
- **Επώδυνες αρθρώσεις**: πόνος στην πίεση ή κίνηση
- Συνήθως εκτιμώνται **28 αρθρώσεις** καθώς **εξαιρούνται** οι **ποδοκνημικές** και οι αρθρώσεις του **άκρου ποδός** (αυτές οι αρθρώσεις προσβάλλονται συχνά από άλλα νοσήματα)
- Αν και οι 28 αρθρώσεις έχουν δεχθεί κριτική καθώς εξαιρούνται τα άκρα πόδια, έχουν αξιολογηθεί και χρησιμοποιηθεί σε **κλινικές μελέτες** και χρησιμοποιούνται σε σύνθετες **μετρήσεις-εργαλεία στην κλινική πρακτική** και σε **μελέτες** όπως **Clinical Disease Activity Index (CDAI)**, **Disease Activity Score using 28 joints (DAS 28)** και **Simplified Disease Activity Index (SDAI)**

# Εκτίμηση πόνου

- Εκτιμάται με **οπτικές αναλογικές** κλίμακες :μια **γραμμή 100 mm** και ο ασθενής σημειώνει το επίπεδο του πόνου την τελευταία εβδομάδα μεταξύ του «**καθόλου πόνος**» (**0 mm**) και **αφόρητος πόνος (100 mm)**
- **Αριθμητική** κλίμακα (0-10 με διαβάθμιση 0,5 ή 1) και
- **Κατηγορικές** κλίμακες (5-βαθμη κλίμακα Likert)

## Pain and global activity scales

A. VAS

**Pain:**



**Patient or Physician Global Disease Activity:**



B. Likert type scales (5-point)

**Disease activity (absolute):**

No activity (1) - Mild (2) - Moderate (3) - High (4) - Very high activity (5)

**Improvement/Deterioration** (from last visit and/or from start of treatment)

Strong improvement (1) - Mild improvement (2) - No change (3) -

Some worsening (4) - Much worsening (5)

(A) Visual analog scales (VAS) for patient pain assessment, patient global assessment of disease activity, and evaluator (physician) global assessment of disease activity. A mark is placed at the presumed level of pain or disease activity between the two ends of a 100 mm line. Vertical lines can also be used as can 11-point numerical scales (0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 each 1 cm apart) or (B) Likert scales.



# Συνολική εκτίμηση της αρθρίτιδας από τον ασθενή και τον εξεταστή ή αξιολογητή (I)

- **PGA:** σημαντική η αναφορά του ασθενούς για τον πόνο. Όμως θεωρείται **υποκειμενική**
- **EGA:** εμπεριέχει **υποκειμενικές και αντικειμενικές** παραμέτρους
- **PGA:** συνήθως κυμαίνεται σε **υψηλότερα** επίπεδα από την EGA γιατί οι ασθενείς πιο συχνά **ερμηνεύουν την λειτουργική δυσλειτουργία σαν ενεργό νόσο** σε σχέση με τους εκπαιδευμένους αξιολογητές οι οποίοι έχουν ιατρική εκπαίδευση και μέτρο σύγκρισης την εικόνα άλλων ασθενών

**Τυπική ερώτηση.** Πώς είναι η αρθρίτιδά σας σήμερα (ή την τελευταία εβδομάδα) συνολικά;

# Συνολική εκτίμηση της αρθρίτιδας από τον ασθενή και τον εξεταστή ή αξιολογητή (II)

- Η συνολική εκτίμηση ασθενούς (patient global assessment **PGA**) και η συνολική εκτίμηση εξεταστή ή αξιολογητή (evaluator global assessment ή **EGA**) γίνονται με παρόμοιο τρόπο με την εκτίμηση του πόνου:
- **Οπτικές αναλογικές** κλίμακες (visual analog scales ή **VAS**)
- **Αριθμητικές** κλίμακες βαθμολογίας (numerical rating scales ή Likert scales)

# Μέτρηση πρωτεϊνών οξείας φάσης (I)

- **CRP – ΤΚΕ:** ευρέως χρησιμοποιούμενες εξετάσεις, φτηνές
- Τα επίπεδά τους **συσχετίζονται** καλά με την **κλινική ενεργότητα** της νόσου και την ακτινολογική πρόοδο της αρθρικής βλάβης
- **Αυξημένες** τιμές σε **ενεργότητα** νόσου (όχι σε όλους τους ασθενείς)  
Van Leeuwen MA J Rheum 1997;24:20  
Crowson CS, et al. J Rheumatol 2009;36:1606  
Kay J, et al. Arthritis Res Therapy 2014;16:R40
- Η μέτρηση κυτταροκινών (IL-1β, IL-6, TNFα) **δεν** είναι περισσότερη χρήσιμη για την εκτίμηση της ενεργότητας της ΡΑ και παρουσιάζουν **μεγάλη διακύμανση** στα διάφορα εργαστήρια

# Μέτρηση πρωτεϊνών οξείας φάσης (II)

- **Αναστολείς IL-6R και JAK αναστολείς** εμπλέκονται στην **παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης** από το ήπαρ με αποτέλεσμα μειωμένες ή φυσιολογικές τιμές πρωτεϊνών οξείας φάσης προκαλώντας σύγχυση για την εκτίμηση ενεργότητας νόσου ή λοίμωξης (**σημαντική η κλινική εικόνα**)

# Άλλες παράμετροι

- Διάρκεια **πρωινής δυσκαμψίας**: μεγάλη **μεταβλητότητα** και χαμηλότερη ευαισθησία στην αλλαγή
- **Βαθμός κόπωσης**: κλίμακες σαν μέρος του short form 36 (**SF-36**), **VAS**, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (**FACIT**)
- **Μείωση λειτουργικής ικανότητας** Health Assessment Questionnaire Disability Index (**HAQ-DI**)

# Ρόλος των σύνθετων εργαλείων εκτίμησης

Σημαντικά για:

- Κανονική **παρακολούθηση ενεργότητας** νόσου στην κλινική **πρακτική** και σε κλινικές **μελέτες** παρέχοντας ποσοτική μέτρηση
- Τα εργαλεία περιλαμβάνουν διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με μία εκδήλωση π.χ. αρθρίτιδα

# Σύγκριση σύνθετων εργαλείων μέτρησης με ατομικές παραμέτρους εκτίμησης

- **Ατομικές παράμετροι** (π.χ. ευαισθησία αρθρώσεων) παρουσιάζουν **μεγάλη διακύμανση** μεταξύ των ασθενών αλλά και στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικό χρόνο

Η εκτίμηση μιας παραμέτρου **δεν αντανακλά** με ακρίβεια το **φάσμα** της νόσου

- Η χρησιμοποίηση **σύνθετων εργαλείων** βελτίωσε τον τρόπο εκτίμησης της ενεργότητας της νόσου αυξάνοντας την **ακρίβεια, αξιοπιστία, δύναμη της μέτρησης**
- Για τον υπολογισμό των σύνθετων δεικτών απαιτείται συχνά **υπολογιστής** (π.χ. DAS 28)

# Επιπτώσεις στην αντιμετώπιση της νόσου

- Η εκτίμηση ενεργότητας νόσου με σύνθετους δείκτες στην **έναρξη θεραπείας** και κυρίως στους **3 μήνες θεραπείας** είναι **προγνωστική** της ενεργότητας νόσου στους **6 μήνες** και **1 χρόνο**, διευκολύνοντας στρατηγικές θεραπείας που επιτρέπουν **γρήγορες αλλαγές φαρμάκων** σε ασθενείς με μέτρια – υψηλή ενεργότητα στους 3-6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας

[Aletaha D, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1479](#)

- **Ελέγχοντας** την ενεργότητα της νόσου **βελτιώνεται** η ακτινολογική και λειτουργική έκβαση των ασθενών



# Επιλογή σύνθετων δεικτών για εκτίμηση ενεργότητας νόσου

- Στην **κλινική πρακτική**
- Clinical disease activity index (**CDAI**)
- Disease activity score using 28 joints (**DAS 28**) με ΤΚΕ και DAS 28 με CRP
- Simplified disease activity index (**SDAI**)
- Routine assessment of patient index data 3 (**RAPID 3**)
- Patient activity scale (**PAS**) **II**

Η επιλογή του δείκτη εξαρτάται από την **προτίμηση του κλινικού** γιατρού

Τα RAPID 3 και PAS II χρειάζονται μόνο στοιχεία που αναφέρει ο ασθενής ενώ το CDAI περιλαμβάνει στοιχεία του ασθενή και εξεταστή

Όλοι αντανακλούν **ενεργότητα νόσου**, είναι **ευαίσθητοι σε αλλαγή**, **διαχωρίζουν** τη χαμηλή, μέτρια και υψηλή ενεργότητα νόσου, έχουν **κριτήρια ύφεσης** και εφαρμόζουν στην **κλινική πρακτική**

# Clinical disease activity index (CDAI)

**Rheumatoid arthritis disease activity indices: Calculation, cutpoints, and ranges of composite indices**

	No of variables	Acute phase reactant	Formulae (CRP in mg/L for DAS and DAS28, and in mg/dL for SDAI; GH: VAS in mm; PGA and EGA: VAS in cm)	Cutpoints	Response criteria
CDAI	4	-	SJC28 + TJC28 + PGA + EGA	REM $\leq$ 2.8 LDA $\leq$ 10 MDA $\leq$ 22 HDA $>$ 22	Minor $\geq$ 50% Moderate $\geq$ 70% Major $\geq$ 85%

Υφεση  $\leq$  2.8 χαμηλή ενεργότητα  $>$  2.8  $\leq$  10

• [Calculator: Rheumatoid arthritis Clinical Disease Activity Index \(CDAI\) in adults](#)

# Clinical disease activity index (CDAI)

## Πλεονεκτήματα

- Ορίζει **όλες τις διαβαθμίσεις** ακόμη και την **ύφεση**, **δεν** επηρεάζεται από **προϋπάρχουσα αρθρική βλάβη**
- Οι **οιδηματώδεις** αρθρώσεις υποδηλώνουν **πρόοδο** της αρθρικής βλάβης
- Η εκτίμηση του ασθενούς σε **μακροχρόνια νόσο** αντανακλά δομικές **βλάβες** παρά ενεργότητα

# Clinical disease activity index (CDAI)

## Πλεονεκτήματα

- Συσχετίζεται καλά με τα **σκορ ενεργότητας** της RA και τα κριτήρια **απόκρισης**, την **πρόοδο της αρθρικής βλάβης** και τη **λειτουργική επιβάρυνση**
- Διευκολύνει την **άμεση λήψη θεραπευτικών αποφάσεων** με βάση κλινικά κριτήρια και την εκτίμηση των αρθρώσεων
- Χρήσιμος δείκτης στην κλινική **πρακτική** και σε κλινικές **μελέτες**
- **Δεν** επηρεάζεται από τη μέτρηση **πρωτεϊνών οξείας φάσης** στις οποίες επιδρούν κάποιες κατηγορίες φαρμάκων

# Disease activity score

## Rheumatoid arthritis disease activity indices: Calculation, cutpoints, and ranges of composite indices

	No of variables	Acute phase reactant	Formulae (CRP in mg/L for DAS and DAS28, and in mg/dL for SDAI; GH: VAS in mm; PGA and EGA: VAS in cm)	Cutpoints	Response criteria
DAS*	4	ESR	$= 0.54 \times \sqrt{(\text{Ritchie})} + 0.065 \times \text{SJC44} + 0.33 \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.0072 \times \text{GH}$	REM <1.6 LDA <2.4	
	4	CRP	$= 0.54 \times \sqrt{(\text{Ritchie})} + 0.065 \times \text{SJC44} + 0.17 \times \log_{\text{nat}}(\text{CRP}+1) + 0.0072 \times \text{GH} + 0.45$	MDA <3.7 HDA $\geq 3.7$	n.v.
	3	ESR	$= 0.54 \times \sqrt{(\text{Ritchie})} + 0.065 \times \text{SJC44} + 0.33 \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.22$		n.v.
	3	CRP	$= 0.54 \times \sqrt{(\text{Ritchie})} + 0.065 \times \text{SJC44} + 0.17 \times \log_{\text{nat}}(\text{CRP}+1) + 0.65$		n.v.

- Παρέχει **σφαιρική και συνεχή** εκτίμηση της ενεργότητας της ΡΑ. Ο DAS: χρησιμοποιεί τον **Ritchie articular index** που εκτιμά βραχύβια (όσον αφορά την αξιοπιστία) την ευαισθησία των αρθρώσεων, χρησιμοποιεί 44 αρθρώσεις (δύσχρηστο) και πολύπλοκος στον υπολογισμό

# Ritchie articular index

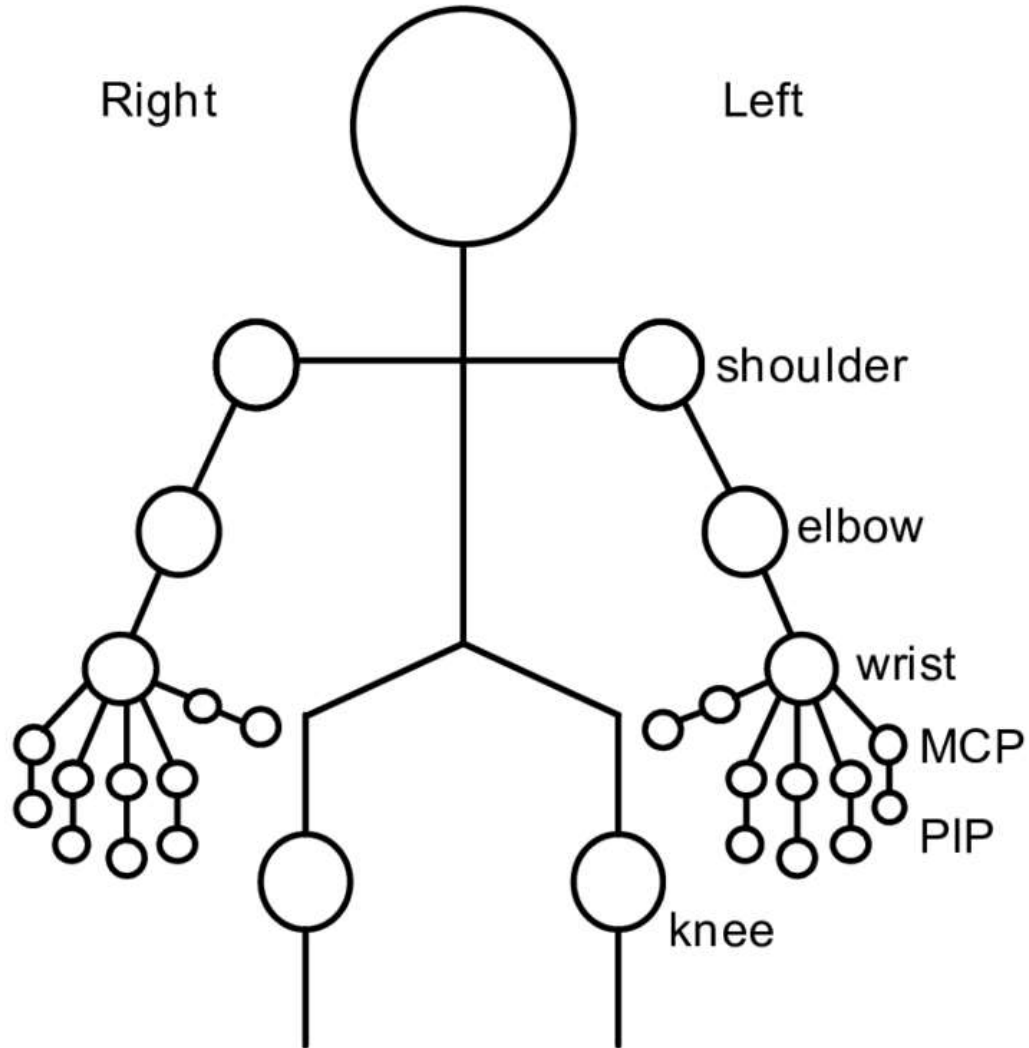
**Ritchie articular index** : Index for the numerical measurement of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. The number of quantitative evaluations of the pain experienced by the patient when the joints are subjected to firm pressure when exerted over the articular margin or in some instances by passive movement of the joint.

Scale Format – 4-point scale. 0 no tenderness, +1 patient complained of pain , +2 patient complained of pain and winced, +3 patient complained of pain and winced and withdrew.

## **DAS28: Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis**

- Number of tender joints  
(out of 28)**
- Number of swollen joints  
(out of 28)**
- ESR or CRP result**
- Patient Global Health  
Assessment**

# DAS28





# DAS28

## Rheumatoid arthritis disease activity indices: Calculation, cutpoints, and ranges of composite indices

	No of variables	Acute phase reactant	Formulae (CRP in mg/L for DAS and DAS28, and in mg/dL for SDAI; GH: VAS in mm; PGA and EGA: VAS in cm)	Cutpoints	Response criteria
DAS28*	4	ESR	$= 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70 \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$	REM <2.6 LDA 2.6-3.2	Moderate >0.6 Major >1.2 <sup>¶</sup>
	4	CRP	$= 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.36 \times \log_{\text{nat}}(\text{CRP}+1) + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$	MDA >3.2-5.1 HDA >5.1	n.v.
	3	ESR	$= [0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70^* \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR})] \times 1.08 + 0.16$		n.v.
	3	CRP	$= [0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28^* \times \sqrt{(SJC28)} + 0.36^* \times \log_{\text{nat}}(\text{CRP}+1)] \times 1.10 + 1.15$		n.v.

# DAS28

Ορισμός επιπέδων ενεργότητας νόσου:

- **Ύφεση** < **2,6**
- **Χαμηλή** ενεργότητα νόσου **2,6 – 3,2**
- **Μέτρια** ενεργότητας νόσου > **3,2 – 5,1**
- **Υψηλή** ενεργότητας νόσου > **5,1**
- 15-50% ασθενών με DAS 28 2.6 συνεχίζουν να έχουν 2 ή > οίδηματώδεις αρθρώσεις

• [Calculator: Rheumatoid arthritis Disease Activity Score with C-reactive protein \(DAS28-CRP\) in adults](#)

• [Calculator: Rheumatoid arthritis Disease Activity Score with Erythrocyte Sedimentation Rate \(DAS28-ESR\) in adults](#)

Enter Patient ID (for printing):

**DAS28**

**3.54** Moderate disease activity

**Joint Scores**

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

Use Mannequin

Type totals

**Additional Measures**

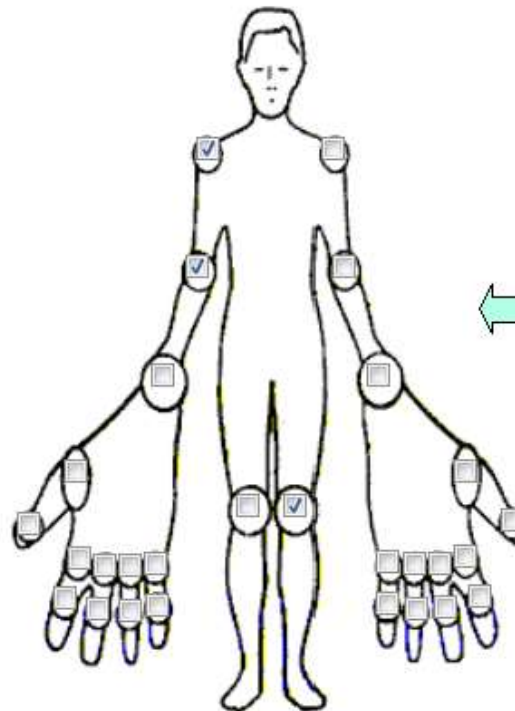
ESR:  mm/hr

CRP:  mg/l

Patient Global Health:  mm

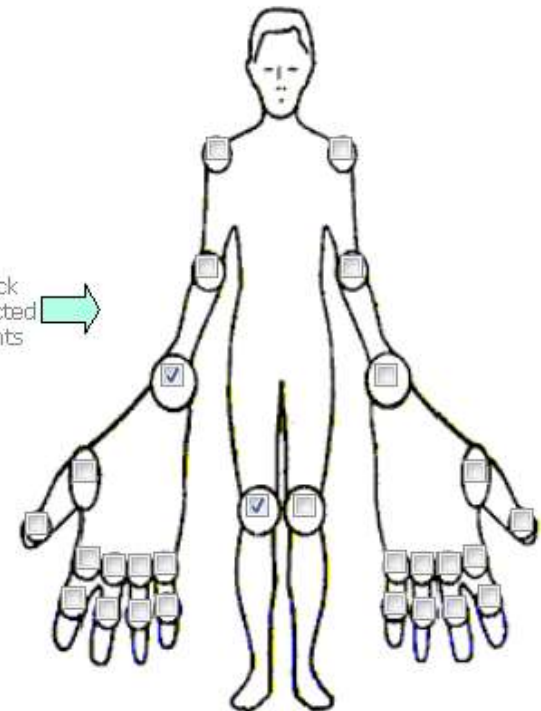


**Tender Joints: 3**



Clear all

**Swollen Joints: 2**



Clear all

← Click affected joints →

**DAS28**

**3.54**

Calculate

Moderate disease activity

FORMULA:  $DAS28(4) = 0.56 \cdot \sqrt{t28} + 0.28 \cdot \sqrt{sw28} + 0.70 \cdot \ln(ESR) + 0.014 \cdot GH$  Reference: <http://www.das-score.nl>

# Simplified disease activity index (SDAI)

## Rheumatoid arthritis disease activity indices: Calculation, cutpoints, and ranges of composite indices

	No of variables	Acute phase reactant	Formulae (CRP in mg/L for DAS and DAS28, and in mg/dL for SDAI; GH: VAS in mm; PGA and EGA: VAS in cm)	Cutpoints	Response criteria
SDAI	5	CRP	SJC28 + TJC28 + PGA + EGA + CRP	REM $\leq$ 3.3 LDA $\leq$ 11 MDA $\leq$ 26 HDA $>$ 26	Minor $\geq$ 50% Moderate $\geq$ 70% Major $\geq$ 85%

CRP: C-reactive protein; DAS: Disease Activity Score; DAS28: DAS based on 28 joint counts; SDAI: Simplified Disease Activity Index; GH: global health; VAS: visual analog scale; PGA: patient global assessment of disease activity; EGA: evaluator global assessment of disease activity; ESR: erythrocyte sedimentation rate; Ritchie: Ritchie

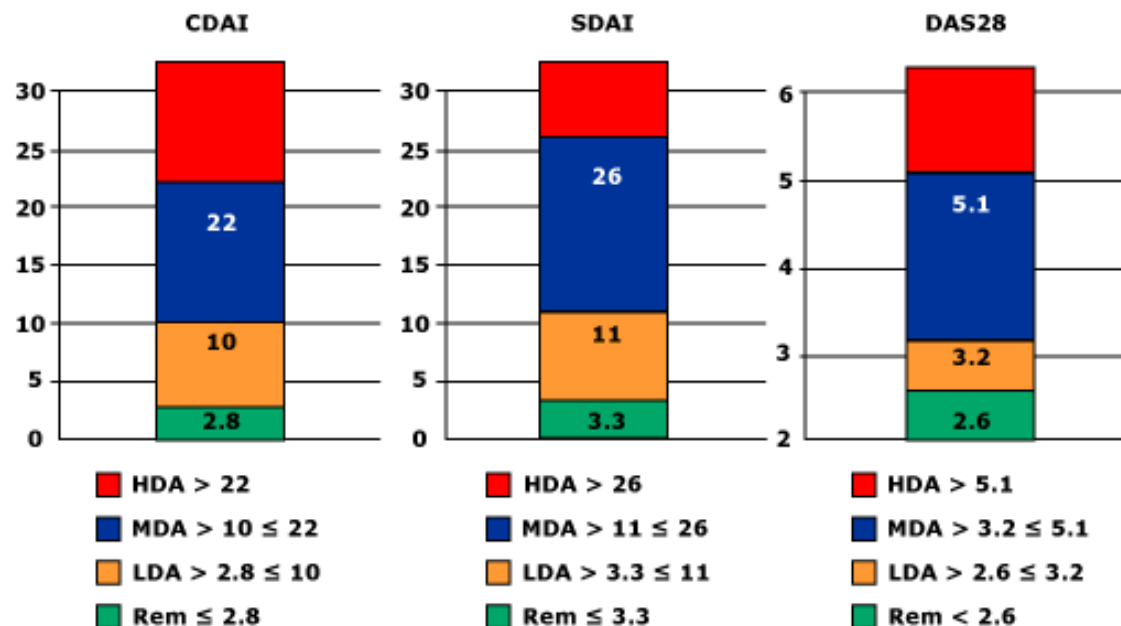
- [Calculator: Rheumatoid arthritis Simplified Disease Activity Index \(SDAI\) in adults](#)

# Simplified disease activity index (SDAI)

- TJC (28 αρθρώσεις), SJC (28 αρθρώσεις), PGA (0-10 κλίμακα), EGA (0-10 κλίμακα) CRP (mg/dl)
- Έχει αξιολογηθεί στην **κλινική πρακτική και σε μελέτες**  
[Soubrier M, et al. J Rheumatol 2006;33:1243](#)
- Το 2005 είχε την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότερα στην πρόβλεψη κλινικών θεραπευτικών αποφάσεων αλλαγής DMARD vs άλλους σύνθετους δείκτες
- **Ύφεση  $\leq 3,3$ , χαμηλή ενεργότητα  $\leq 11$ , μέτρια ενεργότητα  $\leq 26$ , υψηλή  $>26$**
- Το SDAI  $\leq 3.3$  δεν επιτρέπει πάνω από 2 ευαίσθητες ή οιδηματώδεις αρθρώσεις – χρησιμοποιείται στα ACR/EULAR κριτήρια ύφεσης

[England BR, et al. Arthritis Care Res 2019;71:1540](#)  
[Felson DT, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:404](#)

## Disease activity categories and respective cutpoints for the CDAI, SDAI, and DAS28



Ranges: CDAI = 0 to approximately 76; SDAI = approximately 0 to approximately 90; DAS28 = approximately 0.5 to approximately 9.

CDAI: Clinical Disease Activity Index; SDAI: Simplified Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score using 28 joints; HDA: high disease activity; MDA: moderate disease activity; LDA: low disease activity; Rem: remission.

# DAS28: ο ρόλος και η επίδραση των πρωτεϊνών οξειας φάσης στη μέτρηση του σκορ

- Υπάρχει διαφορά στο DAS28 CRP και DAS28 TKE. Το κατώφλι για τα επίπεδα ενεργότητας νόσου είναι **χαμηλότερο για DAS28 CRP**
- **Συγκρίνοντας** τις τιμές **ύφεσης** με τη χρήση **SDAI** θα πρέπει τα επίπεδα του DAS28 **TKE** να είναι **χαμηλότερα από 2,2** και για το DAS28 **CRP στο 1,9**
- Συγκριτικά με το CDAI και το SDAI, το DAS28 δίνει μεγαλύτερη βαρύτητα στις **πρωτεΐνες οξειας φάσης** που επηρεάζονται από (IL-6R και JAK αναστολείς)
- Ο τύπος υπολογισμού DAS28 δίνει **μεγαλύτερη βαρύτητα** στις **ευαίσθητες** αρθρώσεις από ό,τι στις οίδηματώδεις ( αν και αντανακλούν επίπεδο φλεγμονής και προόδου αρθρικής βλάβης)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν JAK αναστολείς το ποσοστό ασθενών με **DAS28 CRP < 2.6 ήταν τριπλάσιο** συγκριτικά με DAS 28 TKE λόγω της επίδρασης των φαρμάκων στη CRP

# Εργαλεία αναφοράς ασθενούς

- **Εύχρηστη** η συμπλήρωση ερωτηματολογίων από ασθενή με ελάχιστη βοήθεια χωρίς κλινική ή εργαστηριακή εξέταση

## Όμως:

- **Δεν** διαχωρίζει τον φυσικό περιορισμό της ΡΑ από **δευτεροπαθή ΟΑ** δείχνοντας **χειρότερα αποτελέσματα** με την **αύξηση** της αρθρικής **βλάβης**, ανεξάρτητα από ενεργότητα νόσου
- Σε ασθενείς με **μακροχρόνια νόσο**, η **αναστροφή** των αποτελεσμάτων παρά τη θεραπεία είναι **περιορισμένη**
- Εργαλεία αναφοράς ασθενούς είναι: **Routine Assessment of Patient Index DATA 3 (RAPID 3)**, το **Patient Activity Scale (PAS) II**
- Παλαιότερα: RA Disease activity index (RADAI), rapid assessment of disease activity in rheumatology (RADAR) – σπάνια στις κλινικές μελέτες  
[Stucki G, et al. Arthritis Rheum 1995;38:795](#)  
[Mason JH, et al. Arthritis Rheum 1992;35:156](#)
- Εργαλεία αναφοράς ασθενούς πιο συχνά στις μελέτες: VAS, HAQ, SF36



# Routine Assessment of Patient Index DATA 3 (RAPID 3)

- Εύκολος δείκτης συμπληρωμένος από ασθενή

## Περιλαμβάνει:

- HAQ, φυσική λειτουργικότητα, πόνο, PGA (0-10)
- Αθροίζονται και διαιρούνται διά 3 δίνοντας σκορ από 0-10
- Είναι καλό για πρώιμη νόσο
- Δεν παρέχει την ίδια ποσοτική πληροφορία με το DAS 28 και CDAI, επηρεάζεται από τη **μη αναστρέψιμη** αρθρική βλάβη – **δεν** συσχετίζεται καλά με **ενεργότητα** νόσου. Επηρεάζεται από OA, ινομυαλγία

# Patient Activity Scale (PAS) II

## Περιλαμβάνει:

- VAS πόνου (0-10), PGA (0-10), HAQ ή HAQ II.
- Το PAS II χρησιμοποιεί λιγότερες ερωτήσεις από το PAS
- Έχει παρόμοια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα με RAPID3

Wolfe F, et al. J Rheum 2005;32:2410

# Κριτήρια απόκρισης

## Περιλαμβάνουν

- σύγκριση του ασθενή με το **baseline** (π.χ. **ACR** κριτήρια απόκρισης)
- την επίτευξη **χαμηλής ενεργότητας νόσου ή ύφεσης** (CDAI ή SDAI)

Τα **CDAI** ή **SDAI** είναι **συνεχείς τιμές χρήσιμες** στην κλινική πρακτική και σε μελέτες, επιτρέποντας με απλό υπολογισμό την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου της και της ύφεσης. Απλούστεροι από τα EULAR response criteria

## American College of Rheumatology 20% improvement criteria (ACR20)<sup>[1]</sup>

### At least 20% improvement in:

1. Swollen joint count
2. Tender joint count

### and 3 of the following 5 variables:

3. Patient-assessed global disease activity (eg, by VAS)
4. Evaluator-assessed global disease activity (eg, by VAS)
5. Patient pain assessment (eg, by VAS)
6. Functional disability (eg, by HAQ)
7. Acute phase response (ESR or CRP)

A 50 and 70% ACR response (ACR50 and ACR70, respectively) represents respective improvement of at least 50 or 70%.<sup>[2]</sup>

---

VAS: visual analog scale; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; ACR: American College of Rheumatology.

# ACR response criteria

- Ευρεία χρήση σε κλινικές μελέτες από το 1995 και μετά

## ACR 20 response

- Διακρίνει με **ακρίβεια** μεταξύ **ενεργού φαρμάκου και placebo**
- **Δεν** θεωρείται **σημαντική κλινική** βελτίωση η ACR 20 απάντηση
- **Δεν μετρά άμεσα** κάποια απάντηση  $>20\%$  **υποεκτιμώντας** την έκταση της βελτίωσης
- Χαρακτηρίζει το **ποσοστό που έφτασε το στόχο** και όχι την απάντηση του μέσου ασθενή
- Μετρά την **αλλαγή από το baseline** αλλά δεν ποσοτικοποιεί την ενεργότητα της νόσου στο τέλος της περιόδου ενδιαφέροντος

# ACR 50 και ACR 70 responses

- Σημαντικότερη βελτίωση συγκριτικά με ACR 20
- Στις μελέτες βιολογικών και DMARDs οι ασθενείς που πετυχαίνουν ACR 20, 50 και 70 απαντήσεις είναι αντίστοιχα 40-80%, 25-60% και 10-40%
- Το **ACR 70** αντιστοιχεί καλά στην **χαμηλή ενεργότητα νόσου**

Aletaha D, et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:2622-31

# EULAR response criteria

- To European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) response criteria στηρίζονται στο DAS 28

## Rheumatoid arthritis disease activity indices: Calculation, cutpoints, and ranges of composite indices

	No of variables	Acute phase reactant	Formulae (CRP in mg/L for DAS and DAS28, and in mg/dL for SDAI; GH: VAS in mm; PGA and EGA: VAS in cm)	Cutpoints	Response criteria
DAS28*	4	ESR	$= 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70 \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$	REM <2.6 LDA 2.6-3.2	Moderate >0.6 Major >1.2 <sup>†</sup>
	4	CRP	$= 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.36 \times \log_{\text{nat}}(\text{CRP}+1) + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$	MDA >3.2-5.1 HDA >5.1	n.v.
	3	ESR	$= [0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70^* \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR})] \times 1.08 + 0.16$		n.v.
	3	CRP	$= [0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28^* \times \sqrt{(SJC28)} + 0.36^* \times \log_{\text{nat}}(\text{CRP}+1)] \times 1.10 + 1.15$		n.v.

# EULAR response criteria

- **EULAR καλή απάντηση:** η μείωση της τιμής DAS 28 πρέπει να ξεπερνά το **1.2** και να έχουμε χαμηλή ενεργότητα νόσου **DAS 28 < 3.2**
- **EULAR μέτρια απόκριση:** μείωση **DAS 28 > 1.2** (χωρίς να φτάνει τη χαμηλή ενεργότητα νόσου) ή **μείωση 0.6 – 1.2** και να φτάνει τουλάχιστον μέτρια ενεργότητα νόσου (π.χ. DAS 28 < 5.1)
- **Συγκριτικά** με τα **ACR**, μέτρια EULAR απόκριση απαντάται πιο **συχνά** vs ACR 20 στις περισσότερες μελέτες. Καλή EULAR απάντηση παρατηρείται πιο συχνά σε σχέση με ACR 70 απάντηση



# SDAI και CDAI response criteria

---

- Μικρή, μέτρια, μέγιστη απάντηση ορίζεται σαν σχετική βελτίωση του SDAI και CDAI 50, 70, 85% αντίστοιχα

# Κριτήρια ύφεσης

- Τα ACR και EULAR έχουν ορίσει την ύφεση για χρήση στις μελέτες. Έχει αξιολογηθεί σαν ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας καλών ακτινολογικών εκβάσεων
- Έχουν υιοθετηθεί από FDA και EMA για χρήση στις κλινικές μελέτες νέων φαρμάκων

# Κριτήρια ύφεσης στις κλινικές μελέτες

**SDAI  $\leq 3,3$  ή**

**Όλα τα ακόλουθα**

- Οιδηματώδες και ευαίσθητες αρθρώσεις (28 αρθρικές περιοχές) κάθε μία  $\leq 1$
- PGA (0-10)  $\leq 2$
- CRP  $\leq 1$

# Κριτήρια ύφεσης στην κλινική πρακτική

**CDAI  $\leq$  2.8 ή**

**Όλα τα ακόλουθα**

- Οιδηματώδες και ευαίσθητες αρθρώσεις (28 αρθρώσεις)  $\leq$  1 για το καθένα
- PGA (0-10)  $\leq$  2

(Τροποποιημένα με αφαίρεση CRP)

# Ύφεση με υπολειπόμενη ενεργότητα νόσου

- **Ύφεση:** απουσία ενεργού νόσου. Όμως οι ορισμοί ύφεσης **επιτρέπουν κάποιο βαθμό ενεργότητας**. Η ύφεση πρακτικά **μετριάζεται από την παρουσία δομικών αρθρικών βλαβών** που δημιουργούν σύγχυση με την υπολειπόμενη ενεργότητα νόσου. Το ίδιο αν συνυπάρχει ΟΑ ή ινομυαλγία
- Χρήση SDAI, CDAI vs DAS 28 (διαφορετικά αποτελέσματα με διαφορετικές θεραπείες)

# Σύνθετοι βιοδείκτες μέτρησης ενεργότητας της νόσου

- Multibiomarker disease activity assay: σύστημα που βασίζεται σε ποικιλία μέτρησης βιοδεικτών στο αίμα – **δεν** είναι **σαφές πότε και πώς** να χρησιμοποιούνται
- Μπορεί να είναι παραπλανητικό αν υπάρχει λοίμωξη ή συννοσηρότητες – επηρεάζεται από διαφορετικά φάρμακα παρά τα παρόμοια επίπεδα κλινικής απόκρισης
- Χρήσιμοι σε ερευνητικά πρωτόκολλα

# Εκτίμηση λειτουργικότητας

- Η λειτουργικότητα **επηρεάζεται** και από την **ενεργό νόσο** και από **δομικές βλάβες αρθρώσεων**
- **Health Assessment Questionnaire (HAQ)**: 20 ερωτήσεις, συμπληρώνεται εύκολα από τον ασθενή – χρήσιμο στην κλινική πρακτική HAQ II
- **Multidimensional HAQ (MD-HAQ)**
- **Patient – Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function 10-items Short Form (PROMIS PF10a)**
- **Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)**: πιο πολύπλοκο εργαλείο για την γενικότερη κατάσταση υγείας – σε κλινικές μελέτες

# Health Assessment Questionnaire (HAQ) (I)

## Αρχικό HAQ και HAQ Disability Index (HAQ-DI) (I)

- **HAQ:** εκτίμηση ανικανότητας, παρενέργειες φαρμάκων, κόστος, θνητότητα
- **HAQ DI:** τμήμα του HAQ, χρησιμοποιείται σε μελέτες και στην κλινική πρακτική. Εκτιμά την ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί δραστηριότητες καθημερινής ζωής με τη χρήση άνω και κάτω άκρων απαντώντας σε **20 ερωτήσεις**. Οι ερωτήσεις είναι οργανωμένες σε **8 κατηγορίες: ντύσιμο, έγερση, φαγητό, βάδισμα, υγιεινή, αν φτάνει ή πιάνει αντικείμενα και καθημερινές δραστηριότητες**
- Για κάθε ερώτηση υπάρχει **κλίμακα: 0= καμία δυσκολία, 1= κάποια δυσκολία, 2= αρκετή δυσκολία, 3= ανικανότητα να κάνει τη δραστηριότητα**



# Health assessment questionnaire (HAQ) (II)

## Αρχικό HAQ και HAQ Disability Index (HAQ-DI) (II)

- Το τελικό HAQ DI κυμαίνεται από 0-3, είναι ο μέσος όρος των απαντήσεων **HAQ-DI <0.3 = φυσιολογικό**. Το μέσο HAQ αυξάνει με την ηλικία, το βαθμό αρθρικής βλάβης και τη διάρκεια νόσου
- **Υψηλότερο HAQ-DI υποδηλώνει αυξημένη ανικανότητα**
- Κλινικά σημαντική μεταβολή HAQ-DI σε διαδοχικές μετρήσεις: το **0,22 για τη PA**  
*Smolen JS, et al. ARD 2010;69:1058*
- Έχει προταθεί να διαχωρίζεται το σχετιζόμενο με τη δραστηριότητα HAQ (**activity related HAQ ή ACT-HAQ**) από αυτό της βλάβης: **damage related (DAM-HAQ)**
- Αν υπάρχει αρθρική βλάβη ακόμη και με τη δράση της θεραπείας το **HAQ-DI παραμένει υψηλό παρά τον έλεγχο ενεργότητας** της PA

# Modified HAQ (M-HAQ) Multidimensional HAQ (MD-HAQ)

- Το **M-HAQ** είναι η απλούστευση του HAQ-DI: μειωμένες ερωτήσεις 1-2/κατηγορία και το τελικό σκορ είναι ο μέσος όρος από τις 8 κατηγορίες
- Το **MD-HAQ**: τροποποίηση HAQ DI: περιλαμβάνει 14 κατηγορίες καθώς με το M-HAQ μπορεί να έχουν φυσιολογικό σκορ παρά το σημαντικό περιορισμό λειτουργικότητας
- **HAQ-II**: (διαθέσιμο σε ισπανική και δανέζικη γλώσσα μόνο) περιέχει 10 ερωτήσεις (4 επίπεδα δυσκολίας). Απλούστερο από το HAQ

# Physical function 10 – item short form (PROMIS PF 10a)

- PROMIS PF 10a** είναι σύντομο ερωτηματολόγιο **10 ερωτήσεων λειτουργικής ικανότητας** που απαντάται από τους ασθενείς
- Έχει **5 επίπεδα** δυσκολίας (καθόλου, πολύ λίγο, κάπως, αρκετά, αδυναμία εκτέλεσης)

# Short Form – 36 (SF-36)

Εκτίμηση της κατάστασης **υγείας συνολικά**. Μετρά **ποιότητα ζωής** και χρησιμοποιείται στην **έρευνα**

- **Δεν είναι ειδικό**, αν και έχει αξιολογηθεί για τη PA – χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές μελέτες **φάσης III**
- Αποτελείται από **36 ερωτήσεις** οργανωμένες σε **8 πεδία**: φυσική λειτουργικότητα, φυσικός ρόλος, γενική κατάσταση υγείας, πόνος, ψυχική υγεία, κοινωνική δραστηριότητα, ζωτικότητα/κόπωση και συναισθηματικός ρόλος
- Τα 8 πεδία συνοψίζονται σε **2 κατηγορίες, φυσική – ψυχική κατάσταση**
- **Συγκρίνει** ποιότητα ζωής μεταξύ ασθενών με **διαφορετικά νοσήματα**, συσχετίζεται καλά με άλλες μετρήσεις ενεργότητας της PA
- **Αυξημένο SF-36** υποδηλώνει **βελτίωση** της κατάστασης υγείας

# Συμπεράσματα (I)

- Για την εκτίμηση **ενεργότητας της PA** έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες παράμετροι όπως ευαίσθητες, οιδηματώδεις αρθρώσεις, εκτίμηση πόνου από τον ασθενή, συνολική εκτίμηση ασθενούς (PGA), μέτρηση πρωτεϊνών οξείας φάσης, εκτίμηση εξεταστή (EGA), σε διαφορετικούς συνδυασμούς σε σύνθετα εργαλεία στην κλινική πρακτική και έρευνα
- Οι σύνθετοι δείκτες ενεργότητας της PA στην κλινική πρακτική είναι: **CDAI, DAS 28<sub>TKE</sub>, DAS 28<sub>CRP</sub>, SDAI, RAPID-3, PAS II**
- Τα CDAI, SDAI και DAS 28 περιέχουν **κλινική** εκτίμηση
- Τα DAS 28 και SDAI χρειάζονται **εργαστηριακή** μέτρηση
- Τα RAPID-3 και PAS II περιέχουν την **αναφορά** των ασθενών

# Συμπεράσματα (II)

- Τα **SDAI** και **CDAI** χρήσιμα στην **κλινική πρακτική** όπως και το **DAS 28** (**δεν** εκτιμά καλά την **ύφεση**). Όσα χρησιμοποιούν πρωτεΐνες οξείας φάσης μπορεί να επηρεαστούν από (IL-6R και JAK αναστολείς)
- Για **απάντηση στη θεραπεία** χρησιμοποιούνται: ACR 20, 50, 70 EULAR good response και CDAI/ SDAI major response ή αλλαγή στο σκορ ενεργότητας σε DAS, SDAI, CDAI
- Η **λειτουργική κατάσταση** εκτιμάται με το HAQ-DI, HAQ-II, MD-HAQ, PROMIS PF 10a



