

<sup>1</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup> Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup> Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

## PRIJEDLOG HRVATSKOG REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA PRIMJENU INHIBITORA TNF- $\alpha$ U ODRASLIH BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISIMA

## PROPOSAL OF CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY FOR ANTI-TNF- $\alpha$ THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRTIDES

Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Nadica Laktašić<sup>1</sup> ♦ Zrinka Jajić<sup>2</sup>  
Branimir Anić<sup>3</sup> ♦ Jadranka Morović-Vergles<sup>4</sup> ♦ Božidar Ćurković<sup>1</sup>

### Sažetak

Spondiloartritis (SpA) su velika skupina reumatskih bolesti s dominantnom afekcijom aksijalnog skeleta u većine bolesnika. Klasični temeljni lijekovi za liječenje reumatoidnog artritisa su nedjelotovorni u spondilitisu dok biološki preparati imaju dokazan učinak kod svih vrsta spondilitisa. Kako je terapija inhibitorima TNF- $\alpha$  skupa i potencijalno opasna na sastanku Hrvatskog reumato-

loškog društva dogovoren je prijedlog za njihovu primjenu. Prijedlog sadrži nekoliko osnovnih točaka koje valja respektirati kod donošenja odluke o primjeni antagonista TNF- $\alpha$ , a to su: dijagnoza SpA, trajanje i aktivnost bolesti, vrsta i djelotvornost prethodne terapije, primjena i učinak bioloških lijekova, kontraindikacije i mjere opreza te konačna odluka o trajnoj primjeni antagonista TNF- $\alpha$ .

### Ključne riječi

spondilartritis, inhibitori TNF- $\alpha$ , preporuke

### Summary

Spondyloarthritides (SpA) as a group are one of the most common rheumatic disorders with a predominant affection of the spine. Conventional disease modifying anti-rheumatic drugs which are effective in rheumatoid arthritis have poor effect on spinal inflammation. Today there is confirmed efficacy of biologics in spondylitis. This therapy is expensive and potentially hazardous. Croatian

Society for Rheumatology set up recommendations for the use of TNF- $\alpha$  blockers in SpA. There are several important points to be considered before their use: diagnosis of SpA, duration and disease activity, previous therapy and its efficacy, application and efficacy of biologics, contraindications and safety precautions and finally a decision for continuous treatment with biologics.

### Key words

spondyloarthritides, anti-TNF- $\alpha$  therapy, recommendations

### Uvod

Spondiloartritis (SpA) su skupina seronegativnih artropatija koje imaju neka tipična zajednička obilježja i

ukupnu prevalenciju oko 1% (tablica 1). Klinički su karakterizirane upalnom križoboljom, radiološki spondi-

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

litisom, patološki entezitisom, imunogenetski nalazom HLA-B27 i biološki aktivnošću faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Etiologija SpA je nepoznata, a zna se da je TNF- $\alpha$  generator upalnog procesa i praktično od-

Tablica 1. **Spektar seronegativnih HLA-B27 asociranih spondiloartropatija (SpA)**

Tablica 1. **Spectrum of seronegative HLA-B27 associated spondyloarthropathies (SpA)**

Spektar seronegativnih HLA-B27 asociranih spondiloartropatija (SpA)
Ankilozantni spondilitis (AS)
Reaktivni artritis (ReA) / Reiterova bolest
Psorijatični artritis (PsA)
Enteropatska spondiloartropatija (ES)
Juvenilni idiopatski artritis (JIA)
Nediferencirana spondiloartropatija (uSpA)
SAPHO
(Sinovitis, Akne, Pustuloza, Hiperostoza, Osteoliza)
Nediferencirani sakroileitis (uS)

govoran za sve epifenomene bolesti. Tijek SpA je varijabilan i smatra se da 1/3 bolesnika ima teški oblik bolesti s invalidizirajućim posljedicama. Cilj liječenja je ublažiti simptome (bol, zakočenost, otekline zglobova), poboljšati funkcionalne sposobnosti bolesnika i kao najbitnije usporiti ili zaustaviti razvoj strukturnih promjena (sindezmoftiti, ankiloza, destrukcija zglobova). Ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA) su najvažniji predstavnici ove skupine entiteta u kojih je dokazan povoljan učinak anti-TNF- $\alpha$  preparata. Etanercept, infliksimab i adalimumab su blokatori TNF- $\alpha$  registrirani za liječenje AS i PsA (FDA, EMEA). Prema recentnim kliničkim istraživanjima, a u kojima su podskupinu bolesnika činili i oni sa drugim SpA, registrirano je 50% ukupno poboljšanje u više od polovice

### Etanercept

Rezultati prvog randomiziranog, dvostruko-slijepog placebo-kontroliranog ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene etanercepta u bolesnika s PsA objavljeni su 2000. godine (12). Mease i sur. ispitivali su učinkovitost i sigurnost ovog preparata u 60 bolesnika s PsA u trajanju od 12 tjedana koristeći dozu od 25 mg subkutano dva puta tjedno. U 87% bolesnika postignuto je poboljšanje prema Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) i u 73% bolesnika prema American College of Rheumatology Response (ACR) 20 kriterijima. Vrlo dobra učinkovitost etanercepta dokazana je ne samo glede zglobnih već i kožnih manifestacija bolesti što upućuje na obećavajući novi terapijski modalitet. Veliko multicentrično (17 centara, SAD), dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano istraživanje učinkovitosti i sigurnosti etanercepta provedeno je u 205 bolesnika s PsA kroz 24 i 96 tjedana (13,14). Osim kliničkih parametara pro-

bolesnika s teškim oblicima bolesti liječenih antagonistima TNF- $\alpha$ .

Problem liječenja bilo kojeg oblika reumatskog spondilitisa je izostanak učinka konvencionalne diferentne terapije na bolest kralježnice. Temeljni lijekovi imaju veći ili manji učinak kod perifernog oligoartritis/poliartritis u sklopu SpA, ali u načelu terapijski odgovor nešto je slabiji nego kod reumatoidnog artritisa (RA). Primjena nesteroidnih antireumatika (NSAR) i fizikalna terapija su etablirani načini liječenja AS bez učinka na strukturne promjene skeleta. Osnovno pravilo propisivanja lijekova je veća dobrobit od rizika za bolesnika. Stoga među kandidatima za TNF blokatore valja birati bolesnike s teškim oblicima bolesti kojima prijeti brzi gubitak funkcionalne i radne sposobnosti jer takav ishod najviše opterećuje bolesnika, obitelj i zajednicu. Aktivacija tuberkuloze i oportunističke infekcije su rijetke, ali realne i ozbiljne nuspojave kod primjene ovih lijekova što zahtijeva ciljani probir i budno praćenje bolesnika tijekom liječenja. Poznavanje svih dobrih, ali i potencijalno opasnih karakteristika bioloških preparata omogućava njihovu sigurnu primjenu i opravdava izbor. EULAR i reumatološka društva nekih zemalja Evropske zajednice i Kanade donijela su definitivne smjernice za primjenu TNF- $\alpha$  antagonista u bolesnika s AS i PsA dok su konačne preporuke Američkog reumatološkog društva još u izradi (1-7). Sve objavljene smjernice prilagođene su regionalnim propisima zdravstvenih osiguranja i paleti drugih odobrenih lijekova. Ono što je zajedničko svim algoritmima jest težina bolesti određena prema općeprihvaćenim indeksima ocjene aktivnosti i funkcionalnog statusa bolesnika s AS ili PsA (u dodatku) (8-12), prethodno iscrpljena konvencionalna terapija i standardizirana procjena djelotvornosti nakon 12 tjedana primjene TNF- $\alpha$  blokatora sa zadanim stupnjem poboljšanja.

cjene učinkovitosti liječenja (PsARC; ACR 20, 50, 70; Health Assessment Questionnaire (HAQ); Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50,75); Short Form 36 Health Survey (SF-36)) analizirana je i radiološka progresija bolesti (modificirani cjelokupni Sharpov broj bodova). Klinički odgovor u bolesnika koji su primali etanercept zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedan) i održan tijekom dvije godine. U 12. tjednu PsARC je postignut u 70% bolesnika, a ACR50 u 37% bolesnika te je ovaj klinički odgovor održan do 96. tjedna ispitivanja. Sprečavanje radiološke progresije bolesti registrirano je od 24. tjedna ispitivanja i kontinuirano se održalo do kraja studije (2 godine liječenja etanerceptom). Studija je pokazala da etanercept ima dobar sigurnosni profil i da se općenito dobro podnosi. Jedini učestaliji neželjeni događaj u odnosu na placebo bila je reakcija na mjestu aplikacije.

Marzo-Ortega i sur. objavili su 2001. godine prve rezultate praćenja učinkovitosti i sigurnosti primjene etanercepta u 40 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (15). Velika multicentrična studija provedena u 28 centara u 5 zemalja (SAD, Kanada, Nizozemska, Njemačka, Francuska) potvrdila je učinkovitost i dobru podnošljivost etanercepta u 277 bolesnika s AS analizirajući ishod nakon 24 i 96 tjedana (16,17). Liječenje etanerceptom u usporedbi s placebom je već

### **Infliksimab**

Dvostruko slijepo randomizirano istraživanje primjene infliksimaba i placeba provedeno je kod 40 bolesnika s različitim, ali aktivnim SpA (AS, PsA, uSpA) (18). Infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine (n=20) ili placeba (n=20) primjenjene su u 0., 2. i 6. tjednu istraživanja s kliničkom evaluacijom u 0., 1., 2., 6., 8. i 12. tjednu. Primarni cilj istraživanja bio je u 12. tjednu kliničkog ispitivanja odrediti učinak na 100 mm vizualnoj analognoj skali (VAS) prema ocjeni bolesnika i ispitivača. Oba parametra bitno su poboljšana u bolesnika liječenih infliksimabom i pojavom učinka već u 2. tjednu primjene. Kod podskupine bolesnika na infliksimabu zabilježeno je 73% poboljšanje, pad na VAS od 67 na 18 jedinica dok je u bolesnika na placebo zabilježeno pogoršanje od 54 na 69 jedinica. Ukupna aktivnost bolesti reducirana je za 50% kod namanje 50% bolesnika s aktivnim SpA. Ostali parametri bolesti također su značajno poboljšani u bolesnika na infliksimabu bez obzira na podvrstu SpA (BASDAI, BASFI, broj bolnih i otečenih zglobova, CRP). Od ozbiljnih nuspojava registriran je jedan slučaj diseminirane tuberkuloze (muškarac s PsA, životne dobi 65 godina) u 9. tjednu istraživanja, a 3 tjedna nakon zadnje infuzije infliksimaba. Djelotvornost infliksimaba u bolesnika s AS potvrđena je također u 12-tjednom dvostruko slijepom istraživanju u koje je bilo uključeno 70 bolesnika od kojih je 35 liječeno infliksimabom, a 35 placebom (19). Aktivnost bolesti ocijenjena je BASDAI, funkcionalni status BASFI, pokretljivost kralježnice BASMI, a kvaliteta života SF-36 instrumentima. Nakon 12 tjedana u 53% bolesnika postignut

### **Adalimumab**

Učinkovitost i sigurnost primjene adalimumaba u bolesnika s PsA ispitana je u multicentričnoj, dvostruko-slijepoj randomiziranoj placebo kontroliranoj kliničkoj studiji - ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial) (24). U ovoj 24-tjednoj studiji uspoređena je učinkovitost adalimumaba primjenjenog supkutano u dozi od 40 mg svakih 14 dana s placebom u bolesnika s aktivnim PsA. U studiju je bilo uključeno 313 bolesnika s aktivnim (umjereno teškim do teškim) PsA. Bolesnici koji su uključeni u studiju imali su tri ili više otečena i 3 ili više bolna zglobova, kožnu psorija-

nakon drugog tjedna dovelo je do značajnog poboljšanja prema Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) kriterijima 20, 50 i 70 kao i BASDAI 50 i 70, a klinički odgovor zadržan je tijekom trajanja terapije od dvije godine. U 12. tjednu liječenja ASAS50 postignut je u 45% bolesnika, a BASDAI50 u 48% bolesnika. Studija ukazuje na brz i klinički značajno povoljan terapijski odgovor u bolesnika s AS uz prihvatljiv sigurnosni profil.

je pad BASDAI indeksa za najmanje 50% ( $p < 0,0001$ ), a kod 18% bolesnika za 70% ( $p < 0,045$ ). Tijekom liječenja značajno je poboljšana funkcionalna sposobnost i kvaliteta života ( $p < 0,0001$ ). Prvi relevantni učinci zabilježeni su već u 2. tjednu nakon primjene lijeka. Od nuspojava najčešće su bile infekcije gornjeg respiratornog trakta i to u čak nešto većeg broja bolesnika na placebo. Infuzije infliksimaba većinom su bolesnici dobro podnosili bez ijedne infuzijske reakcije ili znakova preosjetljivosti. Ozbiljne nuspojave opažene su nakon treće infuzije u 3 bolesnika (tuberkuloza limfnih čvorova i slezene, granulomatoza pluća, leukopenija). Liječenje infliksimabom je djelotvorno u bolesnika s AS, ali zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava bolje ga je provoditi u hospitalnim uvjetima (19). Velika multicentrična placebo kontrolirana studija trajanja 6 mjeseci, a u koju je bilo uključeno gotovo 300 bolesnika s AS (n=201 infliksimab; n=78 placebo) potvrdila je prethodno navedene rezultate manjih istraživanja. Nakon 24 tjedna postignuto je ASAS20 poboljšanje kod 61% bolesnika naspram 19% bolesnika na placebo ( $p < 0,001$ ). Značajno bolji ishod zabilježen je i u BASDAI, BASFI, BASMI i SF-36 parametrima uz povećanje indeksa disanja (20). Infliksimab u dozi 5 mg/kg u obliku infuzije koja se primjenjuje 0., 2. i 6. tjedan, a kasnije svakih 6-8 tjedana je djelotvorna terapijska opcija za bolesnike s AS i očekivanim održavanjem učinka više godina (21). Infliksimabom se kod 58% bolesnika s PsA može postići ACR20 terapijski odgovor i značajno poboljšati kožna psorijaza, a čini se da zaustavlja i radiološku progresiju (22, 23).

zu te neadekvatan odgovor ili nepodnošljivost NSAR. Ako su primali metotreksat (MTX) u studiju su mogli biti uključeni samo oni koji su zadnja 3 mjeseca primali MTX i zadnja 4 tjedna bili na stabilnoj dozi (<30 mg/tjedno). Bolesnici su na početku studije podijeljeni na one koji uzimaju odnosno ne uzimaju MTX i na stupanj kožne psorijaze ( $\geq 3\%$  ili  $< 3\%$  površine tijela, engl. BSA - body surface area), a potom randomizirani u odnosu 1:1 za primjenu adalimumaba ili placeba. Bolesnici su tijekom studije kontrolirani kod uključivanja, nakon 2. pa 4. tjedna i kasnije svaka 4 tjedna do kraja

studije. Od 313 bolesnika uključenih u studiju (153 je primalo adalimumab, a 162 placebo) 289 je završilo studiju (140 na adalimumabu i 149 na placebo). Cilj studije bio je utvrditi učinak na zglobne i kožne promjene nakon 12 i 24 tjedna primjene adalimumaba. Klinički učinak mjeren je prema ACR20, 50 i 70 stupnjevanju terapijskog odgovora, a strukturne promjene nakon 24 tjedna Sharpovom metodom radiološke analize. Težina psorijaze ocijenjena je PASI indeksom. U 12. tjednu je u 58% bolesnika koji su primali adalimumab postignut ACR20 odgovor za razliku od 14% na placebo. U 24. tjednu ACR20 odgovor registriran je u 57% bolesnika na adalimumabu naspram 15% na placebo. Nadalje, u 12. i 24. tjednu u većeg broja bolesnika na adalimumabu postignuto je ACR50 i ACR70 poboljšanje u odnosu na placebo. Učinak terapije bio je podjednak u onih koji su primali adalimumab u kombinaciji s MTX i onih na monoterapiji adalimumabom. Liječenje adalimumabom rezultiralo je zaustavljanjem radiološke progresije bolesti prema Sharpovom indeksu. Također je u 59% bolesnika registrirano bitno poboljšanje kožnih promjena. Tijekom ovog kliničkog istraživanja utvrđena je dobra podnošljivost i sigurna primjena adalimumaba. Najčešće nuspojave adalimumaba bile su infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, reakcije na mjestu injekcije, glavobolja, artralgiya i proljev (24). Adalimumab u usporedbi s placeboom značajno poboljšava simptome PsA i zaustavlja radiološku progresiju bolesti te poboljšava kožne simptome.

Učinkovitost i sigurnost primjene adalimumaba u bolesnika s AS ispitana je u 24 tjednoj, multicentričnoj, dvostruko-slijepoj, randomiziranoj placebo kontroliranoj kliničkoj studiji - ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-term Efficacy and Safety for AS) (25). U studiju je uključeno ukupno 315 bolesnika s AS od ko-

jih je 107 primalo placebo, a 208 adalimumab. Uključeni su bolesnici s aktivnim AS (oni koji su od sljedeća 3 imali najmanje 2 kriterija: BASDAI >4cm; bol u križima (VAS) >4; jutranja ukočenost >1h) u kojih nije postignut adekvatan odgovor na primjenjeni 1 ili više NSAR ili koji nisu podnosili NSAR odnosno u kojih nije bio učinkovit jedan ili više primjenjenih DMARDs. U studiju je bilo uključeno i 11 bolesnika s totalnom ankilozom kralježnice. U 12. tjednu 120 bolesnika (58%) na adalimumabu i 23 bolesnika (22%) u placebo skupini postigli su ASAS20 odgovor. ASAS50 odgovor zabilježen je u 78 bolesnika (38%) na adalimumabu i u 12 (11%) na placebo, dok je ASAS70 odgovor bio u 48 bolesnika (23%) na adalimumabu i 5 bolesnika (5%) na placebo. BASDAI50 odgovor zabilježen je u 93 bolesnika (43%) na adalimumabu naspram 18 bolesnika (17%) na placebo. Na kraju studije, u 24. tjednu rezultati su bili slični. ASAS20 odgovor postignut je u 104 bolesnika (50%) na adalimumabu i u 21 bolesnika (20%) na placebo. ASAS50 odgovor postignut je u 72 bolesnika (35%) liječenih adalimumabom naspram 13 bolesnika (12%) koji su primali placebo. Od 11 bolesnika s totalnom ankilozom kralježnice, 5 je bilo na placebo a 6 na adalimumabu. Niti jedan bolesnik na placebo nije postigao ASAS20 odgovor niti u 12. ni u 24. tjednu naspram 3 bolesnika na adalimumabu u 12. tjednu odnosno 4 bolesnika (66,7%) u 24. tjednu.

Nuspojave su s podjednakom učestalošću zabilježene u skupini bolesnika na adalimumabu i u skupini na placebo (nazofaringitis, glavobolja). Od nuspojava, jedino reakcija na mjestu uboda je češće zabilježena u bolesnika na adalimumabu (u 22 bolesnika ili 11%) u odnosu na placebo (u 3 bolesnika ili 3%) (25). Adalimumab značajno ublažava simptome i aktivnost AS uz prihvatljiv sigurnosni profil.

## Primjena

Prema dosadašnjim rezultatima biološki preparati revolucionarno mijenjaju kliničku sliku kod bolesnika sa AS i PsA i odnedavno su uvršteni na listu lijekova HZZO-a s posebnom klauzulom propisivanja zbog njihove skupoće i delikatnosti odabira bolesnika. Realno je očekivati sve veći broj bolesnika koji će biti liječeni TNF inhibitorima te je održan sastanak Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) na kojem su prikazana ključna klinička ispitivanja za sva tri preparata, preporuke EULAR-a, Britanskog i Francuskog reumatološkog društva, a na kraju je nakon diskusije donešen Prijedlog primjene bioloških preparata kod spondiloartropatija (SpA) odraslih bolesnika koji je većina prisutnih ocijenila prikladnim za hrvatske uvjete (tablica 2). Prijedlog HRD nije ograničen na AS i PsA nego obuhvaća sve SpA u kojih dolazi u obzir primjena bioloških lijekova. Problem stvaranja jedinstvenih smjernica za praktično isti patofiziološki

proces je različitost lokalizacije pa se aksijalna i periferna bolest moraju promatrati i klasificirati odvojeno što je osobito važno kod PsA. Načelno se bolest aksijalnog skeleta evaluira instrumentima za AS, a periferna slično reumatoidnom artritisu s nekim modifikacijama.

Kod indiciranja anti-TNF- $\alpha$  terapije nužno je respektirati nekoliko elemenata: 1. dijagnoza SpA; 2. trajanje i aktivnost bolesti; 3. vrsta i djelotvornost prethodne terapije; 4. primjena i učinak biološke terapije; 5. kontraindikacije i mjere opreza; 6. trajno liječenje biološkim preparatima.

### Dijagnoza spondiloartritisa

U pristupu kroničnoj bolesti najveći izazov kliničara je rana dijagnoza, ocjena aktivnosti i prognoza bolesti jer ovi atributi određuju odabir terapijske strategije. Do nedavno to nije bilo toliko važno jer nije bilo diferentne terapije spondilitisa dok je danas rana dijagnoza i diferent-



Tablica 2. Prijedlog primjene bioloških lijekova kod SpA odraslih bolesnika  
 Tablica 2. Biologics therapy proposal for SpA in adults

Aksijalna bolest	Periferna bolest
1. Dijagnoza SpA	
AS (NY kriteriji)	PsA <sup>1</sup> (Moll&Wright kriteriji)
uSpA (rtg, CT, MR, ESSG kriteriji)	
2. Aktivnost bolesti	
Aktivna bolest $\geq 4$ tjedna	
BASDAI $\geq 4$ ; križobolja $\geq 4$ (VAS)	$\geq 3$ bolna i $\geq 3$ otečena zgloba
+	
Prema procjeni reumatologa ukupna težina bolesti $\geq 4$ na numeričkoj skali 0-10 s posebnim osvrtom na:	
Aktivni koksitis, sinovitis i/ili entezitis i/ili	
MR nalaz aktivne bolesti i/ili radiološka progresija perifernih lezija i/ili	
Aktivni ili recidivirajući uveitis i/ili	
Reaktante akutne faze upale (SE, CRP)	
+	
3. Vrsta i djelotvornost prethodne terapije	
Izostanak učinka ili nepodnošljivost konvencionalne terapije:	
Najmanje 2 NSAR (obavezno indometacin) kroz 3 mjeseca u punoj dozi	
MTX (20 mg/tjedno, obavezno), SSZ (3 g/dan),	
LFL (20 mg/dan) i/ili 2 pokušaja	
lokalne terapije zgloba/enteze <sup>2</sup>	
4. Primjena i učinak bioloških lijekova	
Etanercept <sup>3</sup> , infliksimab <sup>4</sup> , adalimumab <sup>4</sup> s ocjenom učinka nakon 6-12 tjedana	
Očekivani učinak:	
50% poboljšanje BASDAI indeksa ili	50% smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova
apsolutno poboljšanje za 2 na skali 0-10	i 50% ukupno poboljšanje
prema procjeni reumatologa na skali 0-10	
5. Kontraindikacije i mjere opreza	
Trudnoća, dojenje, primjena sigurne kontracepcije	
Infekcije (TBC, sepsa, septički artritis, infekcija endoproteze <12 mjeseci)	
Anamneza lupusa ili multiple skleroze	
Maligna bolest <10 godina	
Bolest srca (NYHA III, IV)	
Elektivni veliki kirurški zahvati	
6. Trajno liječenje biološkim lijekovima	
Prekid terapije kod izostanka očekivanog učinka nakon najmanje 12 tjedana primjene	
ili razvoja ozbiljnih nuspojava	
Trajna terapija ako je postignuto zadano poboljšanje i kod dobre podnošljivosti	

<sup>1</sup>procjena zglobne bolesti neovisna o statusu kože <sup>2</sup>ukupno primjena diferentne terapije kroz 6 mjeseci, a MTX obavezno najmanje 3 mjeseca  
<sup>3</sup>nije indiciran kod enteropatskog oblika SpA <sup>4</sup>koterapija MTX nije neophodna, ali je preporučljiva

no liječenje uvjet za sprečavanje razvoja strukturnih promjena skeleta. Sigurna dijagnoza bolesti je osnova ispravnog liječenja, a u slučaju SpA preventivno treba ocijeniti da li je dominantna aksijalna ili periferna komponenta. Situacija je relativno jednostavna ako su zadovoljeni klasifikacijski kriteriji određene bolesti. Dijagnoza AS postavlja se prema modificiranim New York kriterijima (tablica 3) (26). Za PsA postoji najviše klasifikacijskih kriterija što znači da niti jedan nije idealan te su zbog jednostavnosti i prepoznatljivosti odabrani kriteriji Molla i Wrighta (tablica 4) (27). Veliki broj bolesnika ispunjava ove zahtjeve

dok se jedan dio bolesnika ne uklapa u spomenute okvire, a mogu imati vrlo aktivni oblik bolesti koji zahtijeva agresivnije liječenje. Danas nije rijetka dijagnoza nediferencirane spondiloartropatije (uSpA) jer sofisticirane radiološke metode omogućavaju ranu dijagnozu efekcije aksijalnog skeleta kao krunski dokaz bolesti i uz ostale kliničke i laboratorijske parametre mogu govoriti u prilog progresivnog oblika. Najbolji primjer za to je usporedba klasičnog radiološkog nalaza sakroilijakalnih zglobova sa suspektim sakroileitisom i nalaza magnetske rezonancije na kojoj se može vidjeti opsežan i aktivan erozivni proces.

Tablica 3. **Modificirani New York kriteriji za ankilozantni spondilitis (26)**  
 Table 3. **Modified New York criteria for ankylosing spondylitis (26)**

Radiološki kriterij (obavezan)
Sakroileitis $\geq$ II stupnja bilateralno ili III - IV stupanj unilateralno
Klinički kriteriji
Križobolja i zakočenost trajanja duže od 3 mjeseca koja se ublažava kretanjem, ali ne i mirovanjem Ograničenje pokretljivosti lumbalne kralježnice u frontalnoj i sagitalnoj ravnini Ograničenje indeksa disanja (ekspanzija toraksa)

Definitivna dijagnoza AS postavlja se ako je prisutan radiološki i najmanje 1 klinički kriterij

Tablica 4. **Kriteriji za psorijatični artritis po Mollu i Wrightu (27)**

Tablica 4. **Criteria for psoriatic arthritis according to Moll and Wright (27)**

Kriteriji za psorijatični artritis po Mollu i Wrightu
1. artritis (periferni artritis i/ili sakroileitis ili spondilitis) 2. prisutnost psorijaze 3. negativni nalaz reumatoidnog faktora
Prema kliničkoj prezentaciji izvorno je izdvojeno 5 podtipova psorijatičnog artritisa
1. artritis distalnih interfalangealnih zglobova 2. asimetrični oligoartritis 3. poliartritis 4. spondilitis 5. mutilirajući artritis

Tablica 5. **Klasifikacija spondiloartropatija prema ESSG kriterijima (28)**

Tablica 5. **Classification of spondyloarthropathies according to the ESSG criteria (28)**

Klasifikacija spondiloartropatija prema ESSG kriterijima
Upalna križobolja i/ili sinovitis (asimetrični, prvenstveno donjih ekstremiteta) plus najmanje jedno od:
1. bol u gluteusima 2. sakroileitis 3. bol u peti (entezitis) 4. pozitivna obiteljska anamneza 5. psorijaza 6. upalna bolest crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis) 7. uretritis/proljevi u prethodna 4 tjedna

Osjetljivost 87%, specifičnost 87%  
 ESSG - European Spondyloarthropathy Study Group

U bolesnika s nejasnim ili ranim oblicima SpA dok kriteriji još nisu zadovoljeni korisno je slijediti ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) klasifikacijske kriterije (tablica 5) (28) koji usmjeravaju obradu prema definitivnoj dijagnozi. Kod svake inicijalne obrade SpA, a naročito kod tipične slike reaktivnog artritisa (ReA) po-

sebno je bitna eradikacija artritogenog mikroorganizma i opservacija bolesnika jer postoji šansa potpune remisije muskuloskeletne bolesti dok za neke bolesnike to može značiti početak kronične bolesti u smjeru SpA.

### Trajanje i aktivnost bolesti

Kod primarno aksijalne bolesti upalna križobolja mora trajati najmanje 3 mjeseca kako je navedeno u klasičkim kriterijima za AS i time je zadovoljen zahtjev kroniciteta. Aktivna aksijalna bolest definirana je intenzitetom boli 4 i više prema vizualnoj/numeričkoj analognoj skali (VAS, NAS) i BASDAI indeksom 4 i više. Prema svim objavljenim smjernicama i uključnim kriterijima za klinička istraživanja biološki lijekovi dolaze u obzir u bolesnika s aktivnom bolešću kralježnice koja traje duže od 4 tjedna jer se do tada može procijeniti učinak konvencionalne terapije. Psorijatični artritis je veći problem za evaluaciju jer je to bolest koja može imati karakteristike AS na aksijalnom skeletu i erozivne bolesti perifernih zglobova tako da je potrebna odvojena procjena aktivnosti aksijalne i periferne bolesti. U nekih bolesnika zastupljene su obje komponente od kojih samo jedna može biti dominantna. Tri i više bolna i otečena zglobova predstavljaju aktivni PsA s tim da se daktilitis računa kao 1 bolan/otečen zglob. Kako je klinička procjena aktivnosti SpA ipak manje egzaktna od ocjene aktivnosti RA potrebno je dodati i slobodnu procjenu ordinarijusa koja uključuje sve relevantne parametre bolesti koji nisu obuhvaćeni u preporučenim kriterijima i indeksima, a usmjerena je na aktualno stanje bolesnika pojedinca i njegovim kardinalnim znacima bolesti. Ukupna težina SpA procijenjena prema mišljenju liječnika određuje se na numeričkoj skali 0-10, a teška aktivna bolest je ona koja je ocjenjena sa 4 i više. Pri tom valja osobito respektirati koksitis kao vrlo ozbiljnu skeletnu komplikaciju, sinovitis bilo koje lokalizacije i distribuciju entezitisa što sve nije zastupljeno u spomenutim smjernicama. Svi klasifikacijski kriteriji zasnovani su na standardnom radiološkom prikazu sakroileitisa ili spondilitisa, a to je već znak uznapredovale bolesti. Kako se MR može vrlo rano odrediti aktivnost i proširenost upalnog procesa duž kralježnice takav takav nalaz nerijetko je presudan za dijagnozu i prognozu spondilitisa i ne može se zaobići jer je uvjerljiv indikator težine spondilitisa. Na entezama MR prikazuje edem kosti i upalne promjene na mekim tkivima, a dijagnostički ultrazvuk abnormalnu vaskularizaciju koja govori u prilog upalne entezopatije. Sve slikovne tehnike osobito su korisne ako se ciljano i periodično analiziraju jer mogu biti jedini dokaz progresije strukturnih lezija bez obzira na aktualnu kliničku sliku. Reaktanti akutne faze upale (SE, CRP) su nespecifični u odnosu na vrstu, ali vrlo osjetljivi pokazatelji aktivnosti već definiranog patofiziološkog procesa. Aktivni ili recidivirajući uveitis je najčešća ekstraskelena manifestacija iste bolesti koja može ugroziti vid bolesnika i dio je ukupne ocjene težine bolesti.

## Vrsta i djelotvornost prethodne terapije

Osnovni uvjet za primjenu bioloških lijekova je izostanak ili nepodnošljivost konvencionalnog načina liječenja što se evaluira primjenom adekvatnih instrumenata ocjene djelotvornosti i bilježenjem nuspojava. Nesteroidni antireumatici su temelj liječenja SpA i primjenjeni u punoj dnevnoj dozi za neke bolesnike jedino i efikasno farmakološko sredstvo. Tromjesečna terapija protuupalnom dnevnom dozom s bilo kojim NSAR je racionalan pristup. Kod upitnog učinka nekog NSAR uputno je kroz ukupno 3 mjeseca testirati najmanje dva NSAR i to različite kemijske skupine, a od kojih jedan mora biti indometacin. Ovdje ponovo valja istaknuti problem spondilitisa kod kojeg su sva ostala klasična sredstva temeljne terapije nedjelotvorna i kod izolirane bolesti kralježnice praktično nemaju mjesta. Poznato je da sve SpA, a posebno PsA mogu zahvatiti periferni skelet sa kliničkom slikom oligoartritisa ili poliartritisa. U tih bolesnika indicirana je primjena NSAR i klasične diferentne terapije kroz 6 mjeseci, a od kojih jedan mora biti MTX u maksimalnoj dozi kroz 3 mjeseca kada se očekuje puni učinak. Od diferentnih lijekova izdvojeni su sulfasalazin (SSZ) 3 grama dnevno, MTX 20 miligrama tjedno i leflunomid (LFL) 20 miligrama dnevno koji se mogu propisati po načelu monoterapije ili u kombinaciji. S obzirom na brojne regionalne probleme bolesnika preporuka je u najmanje dva navrata pokušati i svu raspoloživu lokalnu terapiju aficiranih dijelova muskuloskeletnog sustava, a to znači lokalne infiltracije zglobova i/ili enteza i fizikalne mjere liječenja. Ako nakon svih spomenutih mjera nema zadovoljavajućeg rezultata tada se može razmišljati o aplikaciji bioloških preparata.

### Primjena i učinak biološke terapije

Etanercept, infliksimab i adalimumab su danas etablirana terapija SpA. Etanercept je solubilni receptor TNF- $\alpha$  i za razliku od infliksimaba i adalimumaba koji su monoklonska protutijela nije indiciran kod enteropatskog oblika SpA jer ne djeluje na crijevnu bolest (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis). Statistički gledano nema bitnijih razlika u njihovu učinku na skeletnu bo-

## Zaključak

Prijedlog primjene bioloških lijekova u bolesnika sa SpA je samo okvir temeljen na rezultatima kontroliranih kliničkih ispitivanja i predviđanjima mogućeg scenarija u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Individualni pristup bolesniku, kvantifikacija parametara bolesti prema

## Literatura

1. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J. i sur. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1356-63.

lesti, ali postoje individualne razlike tako da je logično solubilni receptor zamijeniti monoklonskim protutijelom i obrnuto ukoliko izostane očekivani rezultat. Indikacija za primjenu kod PsA posve je neovisna o statusu kože i odnosi se samo na reumatsku bolest. Kako se radi o vrlo skupim i specifičnim lijekovima zadan je očekivani stupanj djelotvornosti sa ciljem racionalizacije i sigurnosti bolesnika. Biološke lijekove valja primjenjivati najmanje 6 do 12 tjedana s prvom relevantnom evaluacijom djelotvornosti nakon 6 tjedana. Nakon 12 tjedana očekuje se 50% poboljšanje svih parametara bolesti. Za aksijalnu bolest to je 50% poboljšanje BASDAI indeksa ili apsolutno poboljšanje za 2 na 0-10 skali (ako bolesnik ima vrlo visoku inicijalnu vrijednost npr. 9, a nakon 12 tjedana 6 tada nije postignuto poboljšanje 50%, ali je postignut značajan napredak u odnosu na početno stanje). U slučaju PsA zahtjev je 50% smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova te 50% ukupno poboljšanje prema procjeni reumatologa (skala 0-10).

### Kontraindikacije i mjere opreza

Sigurnost bolesnika je na prvom mjestu i prije odluke o liječenju inhibitorima TNF- $\alpha$  potrebna je iscrpna anamneza i obrada bolesnika u smislu latentne ili mogućnosti zaraze tuberkulozom, bilo kakve ozbiljne infekcije u zadnjih 12 mjeseci, maligne bolesti zadnjih 10 godina te sumnja na sistemski lupus ili multiplu sklerozu tijekom života jer su to stanja koja se mogu provocirati blokatorima TNF- $\alpha$ . Tuberkuloza je najznačajnija nuspojava i prije aplikacije bilo kojeg biološkog preparata preporučena je ciljana epidemiološka anamneza, kožni test i radiologija pluća. Teška bolest popuštanja srca, trudnoća i dojenje su također kontraindikacija za njihovu primjenu, a fertilnim ženama preporuča se sigurna kontracepcija.

### Trajno liječenje biološkim preparatima

Nakon 12 tjedana primjene terapija se prekida kod izostanka očekivanog učinka, a u slučaju razvoja ozbiljnih nuspojava odmah. Kod povoljnog terapijskog odgovora i dobre podnošljivosti terapija je trajna, a aplikacija lijeka čak se može prorijediti u bolesnika s postignućem remisije.

etabliranim indeksima, postavljanje indikacije za biološku terapiju, ciljano traženje specifičnih kontraindikacija, kvantificirana ocjena učinka te budno praćenje nuspojava temelji su dobre kliničke prakse koja omogućava sigurnu primjenu antagonista TNF- $\alpha$  kada je to potrebno.

2. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M. i sur. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.

3. Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S. i sur. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology* 2005;44:939-47.
4. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Helliwell P, Lewis J, McInnes I. i sur. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:90-7.
5. Pham T, Guillemain F, Claudepierre P, Luc M, Miceli-Richard C, Fautrel B. i sur. TNF $\alpha$  antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the french Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006;73:547-53.
6. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. i sur. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
7. Salvarani C, Olivieri I, Pipitone N, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L. i sur. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:70-8.
8. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O Hea J, Mallorie P. i sur. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
9. 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 Index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
10. Spoorenberg A, van der Heijde D, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van de Tempel H. i sur. Reliability of self assessed joint counts in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:799-803.
11. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T. 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.
12. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck BK, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
13. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P. i sur. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
14. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P. i sur. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712-21.
15. Marzo-Ortega HD, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2112-7.
16. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO. i sur. for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
17. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO. i sur. for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-62.
18. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Heressens A, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomised double blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
19. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W. i sur. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
20. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P. i sur. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
21. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R. i sur. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:670-6.
22. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT. i sur. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:498-505.
23. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A. i sur. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1038-43.
24. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT. i sur. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3279-89.
25. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH. i



sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2136-46.

26. Van der Linden, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.

27. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.

28. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A. i sur. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-30.

### Dodatak: Instrumenti praćenja SpA

*Funkcionalni indeks za AS - BASFI* (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (8). Mjerni instrument dizajniran radi utvrđivanja stupnja funkcionalne nesposobnosti u bolesnika s AS. Sastoji se od 10 pitanja. Prvih 8 pitanja odražavaju ograničenja u ciljanim svakodnevnim aktivnostima vezano uz strukturne promjene lokomotornog sustava. Zadnja 2 pitanja odnose se na ograničenja u ukupnoj svakodnevnoj aktivnosti. Pitanja se odnose na poteškoće prilikom obavljanja aktivnosti tijekom prethodnog mjeseca. Pacijent ispunjava upitnik i daje odgovor na svako pitanje obilježavajući križićem prema vizualnoj analognoj skali (VAS). Rezultat svakog pitanja se određuje ravnom. Skala je milimetarska (0-100) no krajnji rezultat se izražava u centimetrima (0-10) tako da se ukupan zbroj svih pitanja podijeli s brojem pitanja tj. s 10, a potom se rezultat BASFI-a u milimetrima preračuna u centimetre s jednom decimalom npr. 9,5. Što je veći ukupan zbroj to je značajniji funkcionalni deficit.

Slika 1. BASFI  
Figure 1. BASFI

OSNOVNO PITANJE		
Koliko su Vaše poteškoće, odnosno da li možete napraviti sljedeće:		
1. Obući čarape bez pomoći druge osobe ili pomagala?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
2. Sagnuti se naprijed u trupu kako bi pokupili predmet s poda bez pomoći druge osobe ili pomagala?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
3. Doseći visoku policu bez pomoći druge osobe ili pomagala?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
4. Ustati iz sjedećeg položaja sa stolice bez pomoći ruku?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
5. Ustati s poda bez pomoći iz ležećeg položaja na leđima?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
6. Stajati bez smetnji i pridržavanja 10 minuta	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
7. Popeti se 12-15 stepenica, stavljajući samo jednu nogu na svaku stepenicu, bez pomoći rukohvata ili pomagala za hod?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
8. Pogledati preko ramena bez okretanja cijelog tijela?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
9. Obavljati fizički zahtjevne poslove (npr. terapijske vježbe, vrtlarske poslove, sportske aktivnosti)?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
10. Obavljati cijelodnevne obaveze, bilo na poslu ili kod kuće?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
BASFI (0-10) _____		

*Indeks aktivnosti bolesti za AS - BASDAI* (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (9).

Predstavlja zlatni standard za mjerenje aktivnosti bolesti u AS. Brz je i jednostavan. Za ispunjavanje je potrebno 30 sekundi do 2 minute. Sastoji se od 6 pitanja vezanih uz pet osnovnih simptoma bolesti, a to su umor, bol u 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

značajna razlika u rezultatu BASDAI je 1 cm na skali 0-10 (22,5%)

*Zglobni indeks u AS (10).* Za procjenu broja bolnih i otečenih zglobova ASAS radna grupa stručnjaka (engl. Assessment in Ankylosing Spondylitis) pri EULAR-u (engl. European League Against Rheumatism) je predložila zglobni indeks koji ubuhvaća 44 zgloba. Palpatorno se ocjenjuje bolnost ukupno 44 zgloba, dok se oteklina ocjenjuje na 40 zglobova obzirom da su isključeni rameni zglob i zglob kuka.

*Kriterij za procjenu terapijskog odgovora u PsA - PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (11).* Indeks je razvijen specifično za PsA. Ne uključuje procjenu psorijaze. Uključuje bolesnikovu i liječnikovu globalnu ocjenu stanja, broj bolnih i broj otečenih zglobova. Za ocjenu stanja bolesti koristi se numerička Likertova skala (1-5). Poboljšanje ili pogoršanje je definirano kao promjena na Likertovoj skali za barem jednu jedinicu.

Za procjenu statusa zglobova koristi se ACR (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 zglobove (MCP, 5 zglobova), proksimalne interfalangealne zglobove (PIP, 4 zgloba), distalne interfalangealne zglobove (DIP, 4 zgloba) i interfalangealni zglob palca (IF, 1 zglob). Na stopalima uključuje srednji tarzalni zglob, metatarzofalangealne zglobove (MTP, 5 zglobova), interfalangealni zglob palca (IF, 1 zglob) te proksimalne interfalangealne zglobove (PIP, 4 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 9 parnih zglobova na tijelu.

Slika 2. BASDAI  
Figure 2. BASDAI

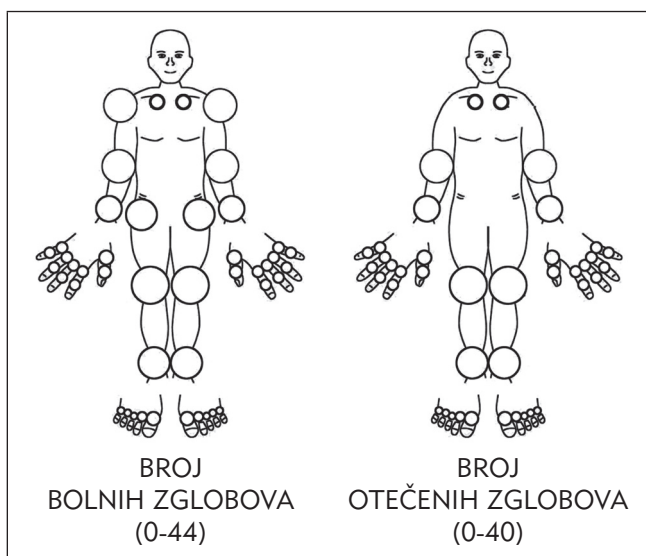
Molimo Vas odgovorite na sljedeća pitanja tako da označite križićem mjesto koje smatrate da odgovara jačini vaših tegoba.  
Pitanja se odnose na protekli tjedan. Ne postoji krivi odgovor.

- Kako bi ocijenili opći osjećaj umora?  
odsutan ————— vrlo težak — (0-10)
- Kako bi opisali ukupni intenzitet boli u vratu, križima ili kukovima?  
odsutan ————— vrlo težak — (0-10)
- Kako bi opisali ukupni intenzitet boli i/ili oteklina u ostalim zglobovima (isključujući vrat, križa i kukove)?  
odsutan ————— vrlo težak — (0-10)
- Kako bi opisali ukupnu razinu nelagode koju Vam pričinjavaju područja tijela osjetljiva na dodir ili pritisak?  
odsutna ————— vrlo teška — (0-10)
- Pitanja koja se odnose na jutarnju zakočenost.
  - Kako bi procijenili razinu jutarnje zakočenosti?  
odsutna ————— vrlo teška — (0-10)
  - Koliko vremenski traje vaša jutarnja zakočenost od trenutka buđenja?  
0 ————— 1/2 ————— 1 ————— 1 1/2 ————— 2 i više sati

BASDAI (0-10) \_\_\_\_\_

dva pitanja. Pacijent ispunjava upitnik i daje odgovor na svako pitanje obilježavajući križićem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) u rasponu od 0-10 cm. Rezultat svakog pitanja se određuje ravnalom. Pitanja se odnose na protekli tjedan. Ne postoji krivi odgovor. Kako bi sva područja jednako utjecala na krajnji rezultat uzima se srednja vrijednost zadnja dva pitanja koja se odnose na jutarnju zakočenost i ta vrijednost se pribraja ostalim i dijeli s 5. Odnosno zbroju prva 4 pitanja pribraja se srednja vrijednost zadnja dva pitanja i dijeli se s 5. Dobije se rezultat između 0 i 10. Što je rezultat veći to je veća aktivnost bolesti. U ankilozantnom spondilitisu aktivnost bolesti je mala ako je BASDAI ≤ 3, a bolest je aktivna ako je BASDAI ≥ 4. Najmanja klinički

Slika 3. Zglobni indeks za ankilozantni spondilitis  
Figure 3. Joint index for ankylosing spondylitis



Poboljšanje ili pogoršanje u zglobnom indeksu je definirano kao promjena u broju bolnih i/ili otečenih zglobova za barem 30%.

Pozitivan terapijski odgovor korištenjem PsARC je definiran kao poboljšanje u barem dva od četiri kriterija, od kojih jedan mora biti broj bolnih ili broj otečenih zglobova, uz obvezatno odsustvo pogoršanja u preostala dva kriterija.

Slika 4. PsARC  
Figure 4. PsARC

1. Bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti (1-5)  
1 - odsutna, 2 - blaga, 3 - umjerena, 4 - teška, 5 - vrlo teška  
poboljšanje / pogoršanje ; promjena  $\geq 1$  jedinicu
2. Liječnikova globalna ocjena bolesnikove bolesti (1-5)  
1 - odsutna, 2 - blaga, 3 - umjerena, 4 - teška, 5 - vrlo teška  
poboljšanje / pogoršanje ; promjena  $\geq 1$  jedinicu
3. Broj bolnih zglobova od ukupno 68  
pogoršanje/poboljšanje - promjena  $\geq 30\%$
4. Broj otečenih zglobova od ukupno 66  
(ne ocjenjuju se kukovi)  
pogoršanje/poboljšanje - promjena  $\geq 30\%$

Pozitivan terapijski odgovor:  
poboljšanje u barem dva od četiri kriterija,  
od kojih jedan mora biti broj bolnih  
ili broj otečenih zglobova,  
uz obvezatno odsustvo pogoršanja u preostala dva kriterija.

Za procjenu zglobova u PsA koristi se i modificirani ACR zglobni indeks od 68 bolnih i 66 otečenih zglobova koji je proširen na 78 bolnih i 76 otečenih zglobova uključanjem karpometakarpalnih zglobova (CMC, 5 zglobova) šaka (12). U navedeni modificirani ACR indeks uključeni su i distalni interfalangealni zglobovi stopala koji se broje zajedno s proksimalnim interfalangealnim zglobovima stopala kao jedan zglob (DIP i PIP, 4 zglobova).