

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

PRAĆENJE AKTIVNOSTI BOLESTI, PRILAGODBA KONVENCIONALNE TERAPIJE I ISHOD U REUMATOIDNOM ARTRITISU

MONITORING DISEASE ACTIVITY, ADJUSTMENT OF CONVENTIONAL TREATMENT AND PROGNOSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Simeon Grazio

Sažetak

Strategije liječenja bolesnika s reumatoidnim artritismom su se u prošlim desetljećima dramatično promijenile. Liječenje započinje ranije i agresivnije je nego je bilo u prošlosti, postoji više terapijskih mogućnosti, što je sve povećalo složenost liječenja. Ovi su procesi imali utjecaj na ishod i na način vrednovanja bolesnika s reumatoidnim artritismom. Redovito se mora ocjenjivati tijek bolesti i to kako proces (npr. sedimentacija eri-

trocita, broj zahvaćenih zglobova) tako i mjere ishoda (npr. radiološka progresija). Za ocjenu intervencija, a u cilju vjerodostojnog mjerenja aktivnosti bolesti i ishoda, kao i specifičnih kriterija poboljšanja trebale bi se koristiti "sržne varijable". "Čvrsta kontrola" bolesnika s reumatoidnim artritismom omogućuje prilagodbu terapije i postizanje krajnjeg cilja, remisije i što manjeg stupnja onesposobljenosti.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, antireumatici koji mijenjaju tijek bolesti, aktivnost bolesti, ishod, onesposobljenost, čvrsta kontrola

Summary

In the past decade treatment strategies for patients with rheumatoid arthritis have changed dramatically. Patients are being treated earlier and more aggressively than in the past, and far more therapeutic options are available, which has increased the complexity of the management of patients with rheumatoid arthritis. The processes have had an influence on the outcome of patients with RA and on the way they are being evaluated. Disease course should regularly

be evaluated with both process (i.e. erythrocyte sedimentation rate, joint counts) and outcome measures (i.e. radiological progression). For the evaluation of interventions, 'core sets' of valid measures to assess disease activity and outcome and specific criteria for improvement should be used. "Tight control" of patients with rheumatoid arthritis will enable us to adjust the therapy and to achieve the ultimate goals, remission and less disability.

Key words

rheumatoid arthritis, disease modifying anti-rheumatic drugs, disease activity, outcome, disability, tight control

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična upalna reumatska bolest karakterizirana erozivnim poliartritisom, koji se dominantno očituje bolovima i oteklinama zglobova, produženom jutarnjom zaočenošću, a u kasnijoj fazi i deformacijama. Upala u RA sudjeluje u patogenezi svake faze bolesti, a dovodi do destrukcije vezivnog tkiva, hrskavice i kostiju, što rezultira progresivnim strukturnim oštećenjima. Udruženi učinak kroničnog sinovitisa i progresivne destrukcije zglobova dovodi do funk-

cionalne onesposobljenosti (1,2). Prospektivne studije bolesnika s ranim RA govore da 75-90% tih bolesnika ima erozije na rendgenskim slikama na kraju prve dvije godine bolesti (3). Magnetskom rezonancijom i dijagnostičkim ultrazvukom su nađena oštećenja već u roku od nekoliko tjedana od početka simptoma bolesti (4,5). Iako se smatra da je u ranoj fazi bolesti najvažniji čimbenik u onesposobljenosti aktivnost bolesti, a da su u kasnijoj fazi najvažnije strukturne promjene (6), erozije

su i u prve dvije godine bolesti povezane s ograničenjem opsega pokreta, fleksijskim kontrakturama i subluksacijama zglobova (7). Osim toga, sve je više dokaza da je stopa smrtnosti viša u bolesnika s RA koji imaju slabo reguliranu bolest (8).

Stoga je izuzetno značajno liječenje započeti u prvim mjesecima bolesti (9). Naime, kako je aktivnost bolesti u bolesnika s ranim RA manje izražena, manje je upalnih elemenata, pa je i bolest podložnija liječenju što predstavlja tzv. "prozor mogućnost" zaustavljanja ili barem značajnog usporavanja njenog napredovanja. Wolfe i sur. su u longitudinalnom praćenju pokazali da ako je aktivnost bolesti, definirana kao brzina sedimentacije eritrocita (SE), pala za 4 mm/h u prvih 10 godina bolesti, to se održalo u slijedećih 25 godina, uz tek malo kasnije povećanje vrijednosti (10). Bolesnici koji su nedavno liječeni imali su niže vrijednosti SE, što ukazuje na poboljšanu kontrolu aktivnosti bolesti. Kada su stratificirani po kvartilama vrijednosti SE su tijekom vremena zadržale svoju "poziciju", što dodatno govori za to da bi se aktivnost bolesti mogla odrediti u ranom stadiju bolesti.

I u daljnjem tijeku bolesti njenu aktivnost treba što bolje kontrolirati i, shodno tome, prilagoditi liječenje. Van Zeben i sur. su promatrali tijek aktivnosti bolesti (definirano kao broj otečenih zglobova) u prosječnom trajanju od 6 godina, u bolesnika s ranim RA (12). Polovica bolesnika je stalno imala nisku aktivnost bolesti, 17,4% je stalno imala visoku aktivnost bolesti, u 7,6% aktivnost je pala s visoke na nisku a 6,1% s niske na visoku, dok je 18,2% malo fluktuirajući tijekom bolesti. Uporabom longitudinalne regresijske metode, nađeno je da su promjene prosječne razine aktivnosti bolesti kao i fluktuacija u aktivnosti bolesti značajne za progresiju strukturnih radioloških promjena (13). Rezultati sugeriraju da vršci aktivnosti bolesti rezultiraju dodatnim oštećenjima, dok kratkotrajna razdoblja niske aktivnosti, inače fluktuirajućeg tijeka bolesti, nemaju protektivni učinak. To upućuje na značaj češćeg monitoriranja bolesnika s RA, a u cilju postizanja što niže aktivnosti bolesti s rezultirajućim manjim strukturnim oštećenjima, što se poglavito odnosi na identifikaciju onih bolesnika u kojih se razvija brzoprogresivna bolest (7,14,15). Više je potencijalnih prediktora strukturnih promjena koji se temelje na kliničkim simptomima i znakovima bolesti, aktivnosti bolesti i/ili upale ili radiografskih oštećenja (16). Oni uključuju biološke markere kosti, hrskavice i sinovije kao i kliničke indikatore. Nedavno su objavljeni rezultati studije provedene u Europi i Kanadi s ciljem utvrđivanja pristupa reumatologa bolesnicima s brzoprogradirajućim RA u svakodnevnoj praksi. Reumatolozi se često oslanjaju na biomarkere kao što je C-reaktivni protein (CRP) i broj bolnih i otečenih zglobova, dok rjeđe koriste radiografiju (17). Na žalost, malo je kliničkih ili laboratorijskih

pokazatelja na početku bolesti koji će nam konzistentno ukazati na tijek i ishod RA. Frustrirajuće je to da je najbolji prediktor loše prognoze progresija bolesti od jednog do drugog kontrolnog pregleda.

U prošlosti se u liječenju RA koristila tzv. shema piramide, kada se počinjalo s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, a ako bolesnik nije odgovarajuće reagirao potom bi se koristili lijekovi koji usporavaju tijek upalnih reumatskih bolesti. Međutim, ovaj model liječenja je napušten, jer se vidjelo da ranija uporaba lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti ima bolje učinke na progresiju (18,19). Glede strategija liječenja RA danas se koristi više njih, a najuobičajenije su sekvencijska monoterapija, "step-up" pristup (započinjanje s jednim i dodavanje jednog po jednog lijeka), "step-down" pristup (započinjanje s kombinacijom i ispuštanje iz terapije jednog po jednog lijeka) kao i razni hibridni pristupi. Kombinacijska terapija na početku bolesti se u zadnjih 10-tak godina značajno razvila, a upravo s ciljem bolje kontrole bolesti u njenoj početnoj fazi. U te kombinacije često su uključeni i glukokortikoidi koji se mogu smatrati također lijekovima koji usporavaju tijek upalne reumatske bolesti, jer i oni mogu smanjiti progresiju oštećenja zglobova (21,22). Međutim, studije s takvim pristupom nisu konzistentno pokazale dugoročnu dobrobit u odnosu na monoterapijski pristup (22-25). Naime, rezultati su bili bolji samo u vrijeme kad su bili sistemski korišteni i glukokortikoidi, dok su podatci o eventualnoj toksičnosti nedovoljno precizni. Stoga, iako neki zagaravaju terapijsku strategiju temeljenu na kombinaciji lijekova koji usporavaju tijek upalnih reumatskih bolesti, a poglavito u kritičnim ranim stadijima RA (26-28), takva kombinacijska terapija se nikako ne može preporučiti na početku bolesti za sve bolesnika s RA.

Dakle, ishod RA je varijabilan, a varijacije u tijeku bolesti mogu biti posljedica same bolesti ali i liječenja, pa se terapija mora individualno odrediti, dok je nepostojanje dobrog terapijskog odgovora, za sada, najbolji prediktor loše prognoze.

Rezultati nedavnih studija dodatno su ukazali na potrebu postizanja niske aktivnosti bolesti ili remisije (29,30). Taj novi pristup liječenju se naziva "tight-control" ili "čvrsta kontrola". Za sada ne postoji općeprihvaćena definicija čvrste kontrole, a njezini elementi bi bili: 1. Češće posjete bolesnika što omogućuje pravodobnu promjenu terapije. 2. Cilj liječenja je niska aktivnost bolesti ili čak remisija dok nismo zadovoljni samo poboljšanjem. 3. Objektivna ocjena aktivnosti bolesti koliko je to god moguće, a ne samo liječnikov i bolesnikov dojam. 4. Strogo držanje odabranih parametara. 5. Češće posjete bolesnika dok je god bolest aktivna.

Studije koje su pridonijele ovakvoj promjeni stava liječenja bolesnika s RA su FIN-RACo studija, TICORA studija, BeSt studija i CAMERA studija, te CIMESTRA

studija. S izuzetkom TICORA studije trajanje bolesti je bilo kraće od 2 godine, a bolesnici su trebali ispunjava-

ti kriterije Američkog društva za reumatologiju (ACR - American College of Rheumatology).

FIN-RACo studija

Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy (FIN-RACo) studija je multicentrična, randomizirana otvorena studija koja je uključila 195 bolesnika (31).

Cilj studije bio je usporediti učinkovitost kombinirane terapije lijekovima koji modificiraju tijek upalnih reumatskih bolesti (DMARDs - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) u usporedbi sa monoterapijom. Shodno evaluaciji svakoga bolesnika, lijekovi su se mogli mijenjati svaka tri mjeseca, dok se

nije postiglo najmanje 50%-tno poboljšanje u barem 2 od 3 varijable: bol bolnih zglobova, broj otečenih zglobova i SE ili CRP. Nakon dvije godine više je bolesnika na kombiniranoj terapiji dostiglo kriterije remisije ACR-a u odnosu na skupinu bolesnika na monoterapiji (14% prema 3%, $p=0,013$), kao i kriterije remisije Disease Activity Scorea mjereno na 28 zglobova (DAS 28) (51% prema 16%, $p<0,001$) te kriterije dobrog terapijskog odgovora (67% prema 27%, $p<0,001$) (32).

TICORA studija

Tight Control of Rheumatoid Arthritis (TICORA) studija je jednostruko slijepa, randomizirana studija s 111 bolesnika kojom se željelo usporediti režim čvrste kontrole i rutinski režim liječenja u RA (33). Terapijska odluka u skupini sa čvrstom kontrolom se temeljila na vrijednosti DAS-a, indeksa za aktivnost bolesti, čija je vrijednost trebala biti viša od 2,4 da bi se promijenila terapija. To je bila indikacija i da bolesnici iz te skupine bolesnika dobiju intramuskularnu ili intraartikularnu injekciju. Rezultati su pokazali da je prosječni pad vrijednosti DAS-a bio veći u bolesnika koji su bili na čvrstoj

kontroli, u odnosu na skupinu bolesnika na rutinskom režimu liječenja (-3,5 prema -1,9, $p<0,0001$). Isto tako, u usporedbi s rutinskim režimom liječenja, bolesnici u kojih je provedena čvrsta kontrola imali su bolji terapijski odgovor (definirano kao DAS 28 $<2,4$ nakon 2 godine i pad ove vrijednosti u odnosu na početnu od $>1,2$) (82% u odnosu na 44%, $p<0,001$) ili remisiju bolesti (DAS 28 $<1,6$) (65% prema 16%, $p<0,0001$), što do tada nije nađeno u studijama s RA. Razlika je bila vidljiva i u progresiji radiografskih promjena, fizičkoj funkciji i kvaliteti života, a bez dodatnih financijskih troškova.

BeSt studija

Behandel Strategieën (BeSt) studija je multicentrična, randomizirana, otvorena studija sa sudjelovanjem 508 bolesnika, a čiji je glavni cilj bio usporediti različite terapijske strategije: sekvencijsku monoterapiju, "step-up" kombiniranu terapiju i kombiniranu terapiju s ili visokom dozom prednizolona ili primjenom infliksimaba (34).

Terapija je bila promijenjena u razdoblju od 6 mjeseci, a granična vrijednost DAS 44 za promjenu je bila vrijednost 2,4. Nakon jedne godine praćenja bolesnici koji su bili na kombiniranoj terapiji (bilo s prednizolonom ili s infliksimabom) su ranije postigli

funkcionalno poboljšanje (HAQ) i imali manje radiografskih oštećenja u odnosu na bolesnike koji su bili na sekvencijskoj monoterapiji ili u kojih je primijenjena "step-up" kombinirana terapija. Nakon 2 godine odnosi rezultata su održani glede funkcije i radiografskih oštećenja, iako nije bilo statistički značajne razlike među skupine glede postotka bolesnika u remisiji (46%, 38%, 41%, 42%; $p=0,7$) (35). Čini se da je čvrsta kontrola s čestom objektivnom prilagodbom terapije ključna za postizanje značajnog kliničkog poboljšanja i usporenja progresije oštećenja zglobova npose u bolesnika s ranim aktivnim RA.

CAMERA studija

Computer Assisted Management for Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA) studija je randomizirana, prospektivna, multicentrična studija sa 299 bolesnika, čiji cilj je bio usporediti intenzivni s konvencionalnim liječenjem, s tim da je to jedina studija koja je uspoređivala jednako liječenje u režimu stroge kontrole i konvencionalnog pristupa liječenju (36). U skupini režima stroge kontrole odluka o liječenju je donošena češće (jedan put mjesečno) i uz uporabu kompjuterskog programa u evaluaciji svakog pojedinog bolesnika. Kompjuterski model odluke temeljen je na broju bolnih zglo-

bova, broju otečenih zglobova, sedimentaciji eritrocita i ocjeni općega zdravlja mjereno na vizualno-analognj skali (VAS). Remisija je definirana kao nepostojanje otečenih zglobova i dvije od tri slijedeće varijable: broj bolnih zglobova ≤ 3 , sedimentacija eritrocita ≤ 20 mm/h i vrijednost općega zdravlja na VAS-u ≤ 20 mm. Nakon 2 godine 50% bolesnika u skupini koja je strogo kontrolirana je bilo u remisiji najmanje 6 mjeseci tijekom studija, a njih 37% u skupini na konvencionalnom režimu ($p=0,029$). Ovi rezultati govore da bolesnici koji su striktno praćeni imaju veću šansu da budu u remisiji

ji u odnosu na one koji se prate uobičajenim načinom. Studija je, također, pokazala korisnost primjene kom-

pjuterskog modela terapijskih odluka u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

CIMESTRA studija

Cyclosporine, Methotrexate, Steroid in RA (CIMESTRA) je s placebom kontrolirana multicentrična studija u kojoj je 160 bolesnika s recentno dijagnosticiranih RA (unatrag 6 mjeseci), uz primjenu intraartikularnog glukokortikoida (betametazon) u sve otečene zglobove, bilo randomizirano na "step-up" liječenje s ili metotreksatom plus placebo, ciklosporinom plus placebo ili kombinaciju metotreksata i ciklosporina kroz 76 tjedana (37). Hidroksiklorokin (200 mg dnevno) je dodan u 68. tjednu. Bolesnicima koji su randomizirani na ciklosporin lijek je postupno isključen od 76. do 104. tjedna. Rezultati su pokazali da se kontinuiranom primjenom metotreksata, uz intra-artikularni glukokortikoid, može postići izvrstan klinički odgovor i kontrola bolesti nakon 2 godine. ACR 20%, 50% ili 70% poboljšanje (ACR20, ACR50 i ACR70) postignuto je u 88%, 79% i 59% bolesnika na kombinacijskoj terapiji. Stope su bile 72%, 62% i 54% za bolesnike u svakoj od monoterapijskih skupina. Progresija radiografskih erozivnih promjena je bila minimalna. Dodavanje ciklosporina u prvih 76 tjedana je rezultiralo značajno boljim ACR20 i ACR 50 odgovorom, iako nije imalo nikakav učinak na stopu remisije i ishod radiografije.

Iako navedeni rezultati ukazuju na to da je stroga kontrola bolja nego uobičajena skrbi i njime se postiže veći postotak remisija, usporedbe među ovim studijama moguće zbog različitih definicija remisije.

Da bi se dobila dobra slika tijeka bolesti svakog bolesnika ponaosob potrebno je provoditi česte kontrole i to na standardizirani način i u više elemenata (38,39). Osim varijabli koje se odnose na aktivnost bolesti u trenutku pregleda bolesnika moraju se ocijeniti i mjere ishoda, odnosno aspekti bolesti ili posljedice koje nastaju tijekom RA (40). Instrumenti koji se pri tome koriste bi trebali mjeriti ono što se pretpostavlja da mjere, trebali bi biti reproducibilni i pogodni glede vremena, troškova i osoblja. Za ocjenu liječenja u evaluaciju se mora uklopiti i sastavnica vremena. Ocjena aktivnost bolesti bi se trebala učiniti svaka 3 mjeseca, jer se u dužim periodima primijetila pristranost prema ocjeni teže bolesti. Kako mjere ishoda pokazuju značajno manju fluktuaciju ocjene se mogu raditi u dužim razdobljima (npr. 6-12 mjeseci). Elementi koji bi se trebali mjeriti su oštećenje zglobova, fizička onesposobljenost, psihosocijalne posljedice, kao i izvanzglobne manifestacije bolesti, veći (kronični) komorbiditet, te poglavito nuspojave liječenja, gdje je temeljni pokazatelj vrijednosti lijeka odnos učinkovitosti i toksičnosti.

Europska liga protiv reumatizma (EULAR) je odredila sržne varijable koje bi trebalo prikupljati u kli-

ničkim studijama (41,42). Osim 5 procesnih varijabli (broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, stupanj boli na VAS, bolesnikova globalna procjena na VAS i SE), tu su i dvije varijable ishoda (funkcionalna sposobnost i radiografska ocjena šaka i stopala). Pincus je predložio SPERA ("Standard Protocol to Evaluate Rheumatoid Arthritis") protokol za evaluaciju bolesnika s RA u kliničkim studijama. Ima svega tri stranice, a odnosi se na podatke o kliničkim obilježjima RA (klasifikacijski kriteriji, komorbiditet, ekstraartikularne manifestacije, kirurški zahvati, laboratorijski testovi, obiteljska anamneza, radni status), lijekovima i zglobnom statusu (42 zgloba) (42). U cilju stvaranja sveobuhvatne baze podataka mogu dodatno skupljati podatci za još dva područja, RTG promjene (skoriranje po Larsenu, Sharpu) i funkcijski upitnik (MDHAQ - Multidimensional Health Assessment Questionnaire) (43).

Indeksima aktivnosti bolesti kombinira se više mjera aktivnosti. Najpoznatiji složeni indeks aktivnosti bolesti je statistički izvedeni Disease Activity Score (DAS), koji kombinira bolne zglobove, otečene zglobove, SE i opće zdravstveno stanje, a validiran je u nekoliko studija (44,45). DAS indeks je modificiran za izračun s manjim brojem zglobova, a najčešće s 28 zglobova (DAS 28), gdje $\leq 3,2$ predstavlja nisku aktivnost bolesti, vrijednosti između $>3,2$ do $\leq 5,1$ je umjerena, a $>5,1$ je visoka aktivnost bolesti. Broj bolnih zglobova u vrijednosti DAS 28 više sudjeluje nego broj otečenih zglobova koji je, pak, specifičnije obilježje RA. Stoga DAS vrijednost može biti precijenjena kao pokazatelj aktivnosti bolesti u bolesnika s visokom vrijednosti broja bolnih zglobova i vrijednosti općeg zdravstvenog stanja na VAS-u (46). Drugi problem ocjene aktivnosti bolesti u individualnog bolesnika s RA je da DAS 28 ne uključuje zglobove stopala koji su često zahvaćeni u RA, što može dovesti do podcijenjenosti aktivnosti bolesti.

Recentniji i jednostavniji je Simplified Disease Activity Index (SDAI) koji je zbroj 28 bolnih zglobova, 28 otečenih zglobova, bolesnikova i liječnikova ocjena aktivnosti bolesti (VAS of 0-10 cm) i CRP (mg/dl) (47). Još jednostavnija je njegova modifikacija Clinical Disease Activity Index (CDAI), bez mjera reaktanata akutne faze (48). Granične vrijednosti za nisku, umjerenu i visoku aktivnost bolesti su ≤ 11 , >11 a ≤ 26 i >26 za SDAI i ≤ 10 , >10 a ≤ 22 i >22 za CDAI. Iako su jednostavniji nego DAS, prednost DAS i DAS28 je da se osim u kliničkim studijama, koristi i u kliničkoj praksi.

Kod praćenja bolesnika s RA značajno je koliko smo postigli poboljšanje primijenjenom terapijom. Kri-

Tablica. Smjernice za liječenje bolesnika s RA (61)
Table. Guidelines for treating patients with RA (61)

Na svakoj viziti evaluirati subjektivne i objektivne parametre aktivnosti bolesti
<p>Stupanj boli u zglobovima (VAS) Trajanje jutarnje zakočenosti Trajanje umora Prisustvo aktivno upaljenih zglobova (broj bolnih i otečenih zglobova) Ograničenje funkcije</p>
Periodička evaluacija aktivnosti bolesti ili progresije bolesti
<p>Pokazatelji progresije bolesti na fizikalnom pregledu (gubitak pokreta, nestabilnost, loša usmjerenost i/ili deformacija) Sedimentacija eritrocita ili CR aktivni protein Progresija radioloških oštećenja zahvaćenih zglobova</p>
Drugi parametri za ocjenu terapijskog odgovora (ishodi)
<p>Liječnikova ocjena aktivnosti bolesti Bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti Funkcionalni status ili kvaliteta života ocjenjena primjenom standardiziranog upitnika</p>

teriji poboljšanja temeljeni na promjenama aktivnosti bolesti koji se najčešće koriste su oni Američkog reumatološkog društva (ACR - American College of Rheumatology) i kriteriji Europske lige protiv reumatizma (EULAR - European League Against Rheumatism) (49,50). Prednost EULAR-ovih kriterija je da, uz promjenu aktivnosti, u obzir uzimaju i sadašnju aktivnost bolesti. Remisija bolesti nije opće prihvaćena. Granična vrijednost je za DAS 44 <1,6, a za DAS 28 <2,6, dok se Američki kriteriji temelje na 6 kriterija (mora biti ispunjeno najmanje 5), pretežito na diskriminaciji ocjene samih reumatologa i to u trajanju od 2 mjeseca, jer je to bilo vrijeme koje je dostigla većina bolesnika tijekom osmišljavanja kriterija (51). Alternativni pristup bi bio definiranje remisije kao aktivnosti bolesti (npr. DAS) uz dodatak vremena u kojem je bolesnik u tom stanju. Međutim i bolesnici koji su u remisiji mogu još uvijek doživjeti progresiju radioloških oštećenja zglobova (52,53). Između visoke aktivnosti i remisije je stanje minimalne aktivnosti bolesti, a OMERACT skupina je 2004. dala dvije jednakopravne definicije: DAS28 $\leq 2,85$ ili ispunjenje najmanje 5 od 7 kriterija: bol (VAS) ≤ 2 , broj otečenih zglobova ≤ 1 (28), broj bolnih zglobova (28) ≤ 1 , HAQ $\leq 0,5$, liječnikova globalna ocjena bolesti (VAS) $\leq 1,5$, bolesnikova globalna ocjena bolesti (VAS) ≤ 2 i SE ≤ 20 mm/h (54).

Nedavno su Furst i sur. su na temelju kombinirane metode medicine temeljene na dokazima i kliničkog iskustva stručnjaka (RAND/UCLA Appropriateness Method) identificirali pet čimbenika, koji se mogu koristiti u kliničkom radu, a koji su značajni u odluci o eventualnoj promjeni terapije: broj zglobova (bolnihi/ili otečenih), RTG nalaz, reaktante akutne faze (CRP/SE) HAQ ili ekvivalentni upitnik i bolesnikova globalna ocjena (55). Među njima se najznačajnijim pokazao broj zglobova (bolnih i/ili otečenih).

U evaluaciji bolesnika s RA nikako se ne smije zaboraviti onesposobljenost kao jedna od najvažnijih krajnjih posljedica bolesti, a koja je rezultat kako procesa, odnosno aktivnosti bolesti tako i ishoda. Iako se na skupoj razini nakon postavljanja dijagnoze aktivnost bolesti, općenito, smanjuje, trajanjem bolesti oštećenje zglobova se pojačava, a tijekom vremena onesposobljenost polako progredira, iako na individualnoj razini postoje značajne varijacije. Za mjerenje funkcionalnog statusa se koriste generički (npr. Short-Form - SF-36) i/ili bolest-specifični instrumenti (npr. AIMS, HAQ) (56-60). Ti instrumenti dijelom daju uvid i u kvalitetu života.

U liječenju bolesnika s RA potrebno se voditi strategijom održavanja općeg zdravlja u čemu odgovornost imaju svi profesionalci u tom procesu, međusobno koordinirani: reumatolog, fizijatar, liječnik obiteljske medicine, fizioterapeut, medicinska sestra, a po potrebi i drugi profili (61). Uz edukaciju bolesnika, primjenu DMARDs-a i drugih lijekova, intervencije rehabilitacije, održavanje općeg zdravlja i ocjenu programa liječenja jedna od temeljnih sastavnica zdravstvene skrbi bolesnika s RA je sistematska i redovita evaluacija aktivnosti bolesti (tablica).

Ipak, ne postoji konsenzus koliko često trebamo vršiti evaluaciju bolesnika s RA. Tako je Američko reumatološko društvo u svojim najnovijim smjernicama za primjenu ne-bioloških i bioloških antireumatika koji mijenjaju tijek bolesti u RA naglasilo značaj redovitih vizita, a u cilju ocjene aktivnost bolesti, težine bolesti i eventualne potrebe za promjenom terapije, ali se nije odredilo prema učestalosti tih vizita (62). Razlog tome su nepostojanje kvalitetnih dokaza koje bi podržale takve preporuke, dok su navedene samo preporuke za kontrolom nekih laboratorijskih parametara u svezi s monitoriranjem nuspojava lijekova, iako se i one većinom temelje na empiriji i konsenzusu stručnjaka.

Zaključak

Češće monitoriranje temeljeno na objektivnim parametrima aktivnosti bolesti, primjenom validiranih mjera ishoda, te brza i agresivna promjena protokola liječenja može značajno poboljšati ishod bolesnika s RA u odnosu na one koji imaju rutinsku skrb (63,64). To je vidljivo i u većem poboljšanju fizičke funkcije i kvalitete života (33), te usporenju progresije radiografskih promjena (65,34, 35,66). Sve bi se to trebalo prenijeti i na vjerojatnu redukciju troškova (33). Terapijska se intervencija pr-

venstveno odnosi na medikamentoznu terapiju (sistemsku i lokalnu), ali provođenje i drugih mjera u sklopu sveobuhvatnog liječenja. Mogući nedostatak čvrste kontrole mogao bi biti sama učestalost ocjene, iako bi posjete u bolesnika s ranim RA bile češće, u odnosu na bolesnike u kasnijoj fazi bolesti. Čvrsta kontrola predstavlja obećavajuću novu paradigmu u liječenju RA. Treba ju primjenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi, čime je moguće postići nisku aktivnost, pa i remisiju bolesti.

Literatura

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
2. Pollard L, Chay EF, Csott DL. The consequence of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S43-52.
3. Emery P. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheum* 1994;33:765-8.
4. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P i sur. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706-11.
5. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG i sur. The value of sonography in the detection of bone erosion in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-70.
6. Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:881-6.
7. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
8. Symmons D, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-7.
9. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:849-63.
10. Wolfe F, Pincus T. The level of inflammation in rheumatoid arthritis is determined early and remains stable over the longterm course. *J Rheumatol* 2001;28:1817-24.
11. Moreland LW, Russel AS, Paulus HE. Management of rheumatoid arthritis: the historical context. *J Rheumatol* 2001;28:1431-52.
12. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH i sur. The severity of rheumatoid arthritis: a 6-year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J Rheumatol* 1994;21:1620-5.
13. Welsing PM, Fransen J, Van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2616-24.
14. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM i sur. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
15. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early onset arthritis: results from a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998;37:1084-8.
16. Garnero P, Geusens P, Landewe R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S54-8.
17. McInnes IB. Attitudes of rheumatologists to rapidly progressing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46(4 Suppl 1):205.
18. Smolen JS, Altaba D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:163-77.
19. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW i sur. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(8):699-707.
20. Bijlsma JW, Hoes JN, Van Everdingen AA, Verstappen SM, Jacobs JW. Are glucocorticoids DMARDs? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:268-74.
21. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006356.
22. Dougados M, Combe B, Cantagrel A i sur. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.

23. Haagsma CJ, Van Riel PLCM, De Jong AJL, Van De Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
24. Mottenen T, Hannonen P, Repo Leirisalo-M i sur. Comparison of combination therapy with single drug-therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1568-73.
25. Proudman S, Conaghan P, Richardson C i sur. Treatment of poor prognosis early rheumatoid arthritis: a randomised study of methotrexate, cyclosporin A and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000;43:1809-19.
26. Capell HA, Madhok R, Porter DR i sur. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.
27. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC i sur. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
28. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid: a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565-7.
29. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1294-8.
30. Svensson B, Schaufelberger C, Telemann A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. BARFOT study group. Better Anti-rheumatic Pharmacotherapy. *Rheumatology* (Oxford) 2000;39:1031-6.
31. Mottonene T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M i sur. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568-73.
32. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P i sur. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:316-21.
33. Grigor C, Capell H, Stirling A i sur. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
34. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF i sur. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
35. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-415.
36. Verstappen SM, Jacobs JW, Van D i sur. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
37. Hetland M L, Stengaard-Pedersen K, Junker P i sur. u ime CIMESTR A studijske skupine. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTR A study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815-822.
38. Van Riel PLCM, Schumacher HR. How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:67-76.
39. Van Gestel AM, Stucki G. Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;4:629-44.
40. Fries JF. The hierarchy of outcome assessment. *J Rheumatol* 1993;20:546-7.
41. Van Riel PLCM. Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials. *Br J Rheumatol* 1992;31:793-4.
42. Van Riel PLCM, Van De Putte LBA. Clinical assessment and clinical trials in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:132-9.
43. Pincus T. A 3-page standard protocol to evaluate rheumatoid arthritis (SPERA): efficient capture of essential data for clinical trials and observational studies. *Clin Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S114-9.
44. Prevoo MLL, Van 't Hof MA, Kuper HH i sur. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
45. Fuchs HA. The use of the disease activity score in the analysis of clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1863-6.
46. van der Heijde DM, Jacobs JW. The original "DAS" and the "DAS28" are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo i sur. *Arthritis Rheum* 1998;41:942-5.
47. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH i sur. *Rheumatology* (Oxford) 2003;42:244-57.
48. Aletaha D, Nell VP, Stamm T i sur. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:796-806.

49. Felson DT, Anderson JJ, Boers M i sur. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
50. Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van 't Hof MA i sur. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
51. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
52. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatoid* 2006;24:S014-21.
53. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezeemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36-42.
54. Wells GA, Boers M, Shea B i sur. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
55. Furst DE, Halbert RJ, Bingham CO III i sur. Evaluating the adequacy of disease control in patients with rheumatoid arthritis: A RAND Appropriateness panel. *Rheumatology* 2008;47:194-9.
56. Meenan RF, Anderson JJ, Kazis LE i sur. Outcome assessment in clinical trials: evidence for the sensitivity of a health status measure. *Arthritis Rheum* 1984;27:1344-12.
57. Anderson JJ, Firschein HE, Meenan RF. Sensitivity of a health status measure to short-term clinical changes in arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:844-50.
58. Potts MK, Brandt KD. Evidence of the validity of the Arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum* 1987;30:93-6.
59. Kvien TK, Kaasa S, Smedstad LM. Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. II. A comparison of the SF-36 with disease-specific measures. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1077-86.
60. Hagen KB, Smedstad LM, Uhlig T, Kvien TK. The responsiveness of health status measures in patients with rheumatoid arthritis: comparison of disease-specific and generic instruments. *J Rheumatol* 1999;26:1474-80.
61. American College of Rheumatology (ACR). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
62. Saag KG, Teng GG, Patkar NM i sur. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
63. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006;332:152-5.
64. Zeidler H, Hulsemann JL. How should best strategy and tight control be translated into clinical practice? Comment on the article by Goekoop-Ruiterman i sur. *Arthritis Rheum* 2006;54:2338-9.
65. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA, Group FS. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S077-82.
66. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF i sur. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-15.