
Bedömning av aktivitet och progression av reumatoid artrit

TAPANI HELVE

Sjukdomsbilden vid reumatoid artrit varierar och är heterogen. Både för forskningens behov och för standardiseringen av patientuppföljningen krävs därför metoder med vilka man kan mäta sjukdomens svårighetsgrad och följa med dess progression. Kliniska aktivitetsmätare baserar sig på en klinisk bedömning av flera individuella leder eller på skelettkartläggning. Också frågeformulär som fylls i av patienten själv förekommer. Någon generellt användbar laboratorietest som pålitligt återspeglar sjukdomsaktiviteten finns inte, men sänkingsreaktionen och C-reaktivt protein i serum är väl etablerade mått på inflammationens intensitet. Flera mätare kan kombineras för att göra utslaget känsligare och mer specifikt. De flesta mätarna är bäst användbara för korttidsuppföljning eller för bedömning av akuta skeden. För långtidsuppföljning är röntgenundersökningar och bedömning av ledernas rörelseförmåga bäst.

Den reumatoida artritens sjukdomsbild och förlopp varierar i stor utsträckning från patient till patient. För behandling av reumatoid artrit finns läkemedel till förfogande som åtminstone på kort sikt lindrar sjukdomen, men en fullständig, bestående remission uppnås relativt sällan. Långtidsprognosen vid reumatoid artrit är fortfarande rätt dålig när det gäller funktionsförmågan. Det är viktigt att kunna bedöma den reumatoida artritens aktivitet, spridning, prognos och progression. För detta behövs metoder att mäta dem i behandlingen av den enskilda patienten, inom forskningen, när administrativa och ekonomiska beslut fattas inom hälsovården, samt vid utvärderingen av effekten av behandlingssystem. I behandlingen av patienter behövs först och främst goda aktivitetsmätare för att beskriva inflammationsprocessens aktivitet. Med hjälp av dessa mätare kan man bl.a. bedöma behovet av behandling och respon- sen på behandlingen.

De mätare som används för bedömning av aktiviteten skall vara valida, dvs. de skall

mäta precis det aktuella fenomenet. Av mätarna krävs dessutom att de är tillförlitliga, att resultaten kan upprepas och att de är tillräckligt känsliga. Mätaren borde visa utslag efter kliniskt relevanta förändringar i inflammationsaktiviteten.

Aktivitetsmätarna kan enligt tre variabler indelas i subjektiva, semiobjektiva och objektiva. I forskningsbruk kan flera variabler behandlas t.ex. med multivariabelanalys. I det praktiska patientarbetet behövs användbara mätare, som kan tillämpas och analyseras utan att det tar för mycket tid. I princip är det en fördel om patienten själv eller vårdpersonalen kan utföra den aktuella mätningen.

FÖRFATTAREN

Docent Tapani Helve är överläkare vid enheten för invärtes medicin vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

Sjukdomsbilden vid reumatoid artrit är till den grad varierande och heterogen, att dess inflammationsaktivitet inte tillräckligt väl kan beskrivas med en eller ett fåtal variabler. För detta ändamål finns flera mätare till förfogande.

KLINISKA AKTIVITETSMÄTARE

Inflammationsaktiviteten kan för det första bedömas på kliniska grunder. Inflammationens kännetecken smärta, svullnad, hetta, rubbad funktion och stelhet efter inaktivitet i inflammerade leder kan graderas. Det är dock svårt att mäta dessa fenomen pålitligt. Avvikelse mellan olika undersökningsgångar (intraobserver error) och olika undersökare (interobserver error) är i allmänhet rätt stora. Smärtan är sensitiv och valid, men subjektiv. När smärta mäts måste man beakta att dess intensitet varierar från den ena stunden till den andra och från dag till dag. Även humöret och väderleken inverkar på upplevelsen av smärta. För att beskriva intensiteten av smärta används numera oftast en 10 cm smärtsträcka utan skala (VAS).

Lindrig ledsvullnad kan vara svår att konstatera, men ledsvullnad är ett objektivare fynd än ledömhet. Antalet ömma och/eller svullna leder har i stor utsträckning använts som aktivitetsmätare vid reumatoid artrit. Då variationerna vid mätning av sjukdomens kliniska aktivitet är stora, är det mycket viktigt att undersökningen av leder alltid görs med likadan teknik. Med utbildning kan man reducera variationerna i mätningen av svullna leder men inte så mycket i bedömningen av leders ömhet. Med utbildning kan man likaså förbättra iakttagarens förmåga att konstatera avvikande fynd, men inte minska variationen mellan iakttagelserna.

Ledömhet och svullnad kan graderas för att göra mätaren känsligare, men då lider mätarens tillförlitlighet. En sådan graderad mätare är Ritchies index, där 53 leders tillstånd bedöms [1].

Smärtan vid palpation av lederna och deras rörelse klassificeras i tre grader enligt smärteaktionens styrka. Små leder såsom MCP-lederna bedöms som grupp.

Det finns även index där större leder genom koefficienter får större betydelse. Sådana är Lansburys index [2] och det index Thompson m.fl. [3] beskrev 1988. Sannolikt när man lika goda resultat genom att bara räkna antalet svullna och ömma leder. Tidigare ledindex beaktade nästan alla leder i extremiteterna

och var därigenom mycket tidskrävande. Det tycks dock vara så att man får en tillräckligt god bild av hela ledsystemets tillstånd genom att bara en del av lederna bedöms, t.ex. 10 proximala interfalangealleder (PIP), 10 metakarpofalangealleder (MCP), handlederna, armbågslederna, axellederna och knäna (index på 28 leder) [4]. När olika ledindex och deras validitet och tillförlitlighet jämfördes, avvek dessa bara obetydligt från varandra.

Morgonstelhetens duration anges oftast i minuter. Den varierar en hel del från patient till patient och är inte någon särskilt känslig variabel.

Mätning av handens råa gripstyrka ger även en bild av inflammationsaktiviteten. Mätningen kan göras med en gripstyrkemätare eller en blodtrycksmanschett. Rörelseförmågan mäts oftast som den tid det tar att gå en sträcka (t.ex. 15 m).

För bedömning av ledernas inflammationsaktivitet kan man använda teknetiummärkt fosfonat, som koncentreras till inflammerade leder. Skelettkartläggning med gammakamera som visar fördelningen av isotopen är en bra och objektiv metod att mäta artritaktivitet. Resultatet kan bedömas visuellt eller med datorassistans. En kontinuerlig aktivitet i en led förutsäger även erosion, och om aktivitet inte konstateras i upprepade kartläggningar, blir det i allmänhet ingen erosion [5].

Den reumatoida artritens aktivitet har även bedömts med MRI-undersökningar. En T1-betonad bild kan behandlas så att endast synovialvävnaden blir synlig och dess mängd kan grovt kvantiteras. En sådan metod kunde fungera som referens för de mätare som mäter inflammationens lokala effekt på en led.

I mätningen av den reumatoida artritens aktivitet har man i allt högre grad börjat utnyttja patientanalyser av sjukdomens verkningar. Patienterna kan relativt tillförlitligt bedöma sina egna leders tillstånd och detta korrelerar tämligen väl med läkarnas bedömningar. Frågeserier som beskriver funktionsförmågan, funktionsindex, är känsliga instrument när det gäller att beskriva den reumatoida artritens aktivitet och har visat sig vara goda även i bedömningen av prognosen.

Av olika funktionsindex har HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire) undersökts bäst, och det har validerats för många språk. Patienten fyller själv i en åttasidors frågeblankett om funktionsförmågan och enkätens resultat poängsätts. Det tar 8–10 minuter att fylla i blanketten. HAQ planerades ur-

sprungligen för forskning i reumatoid artrit och har visat sig vara ett mycket användbart instrument i det praktiska patientarbetet. Dess finska version är i rutinbruk vid många reumatologiska enheter. I tolkningen av resultatet skall åldern och könet beaktas. Detta begränsade index beaktar inte den reumatoida artritens psykiska och sociala effekter.

Ett annat mycket använt index som utvecklats speciellt för bedömning av effekterna av artriten är AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales), som innehåller 45 frågor. Frågorna gäller funktionsförmågan, fysisk aktivitet, händighet, förmågan att klara hushållsarbete och andra dagliga sysslor, smärta, depressivitet, rädsla och social aktivitet. En utbildad intervjuare ställer frågorna och det tar c. 20 minuter att svara på dem. Sedermera har talrika, mer omfattande frågeserier utarbetats, såsom SF-36, som beskriver den reumatoida artritens upplevda verkningar ur helhetsperspektiv.

LABORATORIEUNDERSÖKNINGAR I BEDÖMNINGEN AV AKTIVITETEN

Fördelen med laboratorieundersökningar är deras reproducerbarhet. Så kallade akutfasreaktanter ger en god bild av inflammationsgraden vid reumatoid artrit. Syntesen av dem i levern stimuleras av cirkulerande cytokininer såsom IL-1, TNF- α och IL-6. CRP återspeglar ändringar i inflammationsaktivitet känsligt och snabbt. CRP kan dock vara normalt trots att sjukdomen är aktiv. Även sänkninreaktionen reflekterar väl akutfasresponsen, då den framför allt mäter ökad halt av fibrinogen, men den påverkas även av många andra faktorer, såsom albumin- och gammaglobulinnivån samt erytrocyternas form, storlek och mängd.

CRP och SR korrelerar relativt väl med erosion av lederna i en patientgrupp, men hos en enskild patient är prognosvärdet inte särskilt gott.

Man har även försökt utveckla metoder som direkt återspeglar inflammationsprocessen i en destruerad led. Hit hör t.ex. metoder som mäter kollagensyntesen och nedbrytningsprodukterna. Kollagen typ I utgör ca. 90 procent av benvävnadens organiska matrix och är även en betydande komponent i senor och ligament. Kollagen typ I:s karboxiterminala telopeptid (ICTP) i serum återspeglar synbarligen väl själva inflammationsprocessen och dess destruktivitet vid reumatoid artrit. ICTP i serum korrelerar väl med andra

mätare som reflekterar sjukdomsaktiviteten, såsom CRP och SR. Stegrat ICTP kan även förutsäga erosionsrisken i lederna [6]. Hyaluronat i serum anses komma från inflammerade ledhinnor och dess koncentration korrelerar väl med CRP-nivån och SR. Hög hyaluronathalt kan förutsäga en större risk för erosion av lederna hos patienter med reumatoid artrit [7].

KOMBINATIONER AV AKTIVITETSMÄTARE (CORE SETS) OCH INDEX

Inget enskilt test ger en tillräckligt god bild av sjukdomens aktivitet. Det finns många aktivitetsmätare, och i de flesta fall ger mätarna inte utslag åt samma håll. Dessutom varierar deras validitet och känslighet när det gäller att återspegla ändringar. Av denna orsak har man försökt kombinera mätare som på det mest relevanta sättet samt känsligast och pålitligast reflekterar sjukdomsaktiviteten. Dessutom kräver den reumatoida artritens systemkaraktär att man inkluderar variabler som mäter inflammationens verkningar på lednivå och dess systemverkningar.

Mallayan och Mace publicerade 1981 [8] ett aktivitetsindex för reumatoid artrit (Mallayas index), där morgonstelhetens duration, smärtans intensitet (VAS), gripstyrkan, Ritchies ledindex, hemoglobinnivån och SR indelades i fyra klasser. Sedermera har sådan kombinationer av de viktigaste kriterierna utvecklats både av ACR (American College of Rheumatology) [9] och av EULAR (European League Against Rheumatism) [10]. Dessa kombinationer är mycket lika varandra, och av dem har man vidare utvecklat WHO/ILAR:s kriterier. De omfattar antalet ömma leder, antalet svullna leder, patientens uppskattning av smärtan, läkarens och patientens allmänna bedömning av sjukdomens aktivitet, patientens uppskattning av funktionsförmågan och en akutfasreaktant.

Bland dessa allmänt accepterade mätare har man sedan försökt välja ut kombinationer av några centrala variabler, såsom DAS (Disease Activity Score, som grundar sig på EULAR:s kriterier [11]). Av DAS har man sedermera gjort en modifierad version MDAS (modified DAS), där 28 leder bedöms. RADAR (Rapid Assessment of Disease Activity i Rheumatology) [12] är patientens egen uppskattning av sjukdomsaktiviteten. Patienten uppskattar sin funktionsförmåga (fem huvudfrågor), smärtans intensitet (VAS) samt ledernas ömhet och svullnad på en tre-

gradig skala. Patientens uppskattning korrelerar mycket väl med läkarens ledundersökning. Patienterna har dock svårt att uppskatta enskilda leders svullnad. Patientens humör torde även inverka på resultatet. Mallay's index innehåller två subjektiva, två semiobjektiva och två objektiva mätare. I det praktiska kliniska arbetet kommer man till ett nästan lika gott resultat genom att välja en mätare från varje grupp, t.ex. patientens uppskattning av sjukdomens aktivitet, 28 leders ledindex och CRP.

BEDÖMNING AV SJUKDOMENS PROGRESSION

Aktivitetsindexen är reversibla och ger snabbt utslag på kort sikt. Det har visats i långtidsuppföljningar att aktivitetsindex kan utvisa att sjukdomsutvecklingen på kort sikt varit gynnsam och behandlingsresponsen god trots att sjukdomen progredierar hela tiden [13]. Sjukdomens progression är i princip ett irreversibelt fenomen. Att noggrant fastställa sjukdomens progression är möjligt bara i teorin. I praktiken kan den bedömas bara i grova drag. En del av aktivitetsmätarna ger även en bild av progressionen.

RÖNTGENUNDERSÖKNINGAR I BEDÖMNINGEN AV PROGRESSIONEN

Den erosion som ledinflammationen åstadkommer är i regel en irreversibel process och ger en bra bild av sjukdomens progression. Förändringarna utvecklas relativt tidigt i fingerlederna, handlederna och fotens leder. Röntgen av de tilltagande förändringarna ger därför en bild av den reumatoida artritens progression om röntgenbilder tas t.ex. årligen. Den första klassifikationen som fått utbredd användning [14] indelade grovt röntgenförändringarna i fyra klasser. De numera mest använda klassificeringsmetoderna för röntgenförändringar är Larsens och Sharps metoder [15, 16].

Larsens metod grundar sig på standardbilder som de undersökta bilderna jämförs med. Standardbilderna har indelats i fem grader av förändring utöver normalfynd. Grad I innebär små förändringar i leden, då minst en av följande förändringar ses: mjukdelssvullnad, paraartikulär osteoporos, lindrigt smalnad ledspringa. Gradera II-V betyder erosioner och smalnad ledspringa ökande mot grad V. Metoden är tillräckligt snabb för att lämpa sig även för kliniskt arbete. För forsk-

ningsändamål borde metoden användas så, att forskaren bedömer bilderna i randomiserad ordning. Med metoden är det möjligt att klassificera alla leder i extremiteterna, men för gradering av sjukdomsprogressionen används vanligen hand- eller fotbilder. Att bedöma förändringar av grad I har visat sig besvärligt. Mjukdelssvullnaden ses inte i alla leder. Även paraartikulär osteoporos är svårt att bedöma och båda är reversibla. Av Larsens metod har man därför utvecklat en version där förändringar av grad I inte beaktas.

En annan metod som fått stor spridning är Sharps metod, där erosion och smalnade ledspringor beskrivs var för sig och poängsätts. Erosionerna får poäng efter antalet från noll till fem och smalnade ledspringor enligt avsmalningsgraden. Erosionerna bedöms på 58 ställen i handlederna och fingerlederna. Avsmalningen av ledspringor bedöms med en gradering från noll till fyra på 54 ställen. Den ursprungliga metoden var avsedd bara för händerna men det finns en tillämpning som även beaktar förändringar i fotens leder. Sharps metod anses sensitiv. Det är dock svårt att uppskatta avsmalningen av ledspringor och detta påverkas av eventuella snedställningar och bildprojektioner. Sharps metod är tämligen tidskrävande och lämpar sig därför inte för kliniskt bruk.

Rau m.fl. [17] har utvecklat en ny bedömningsmetod där man försöker bedöma förändringarna så att erosionernas storlek i en led fastställs som procent av hela ledytan. Med metoden har man velat undvika "takeffekten" i Larsens och Sharps metoder. Med denna avses att metoderna inte med lika stor känslighet kan urskilja nytillkommen förändring i leder där destruktionsen redan tidigare gått långt. En idealisk bedömningsmetod med hjälp av röntgenbilder skulle vara en, där en förändring lineärt motsvarar sjukdomsprogressionen, där det inte finns någon "tak-" eller "botteneffekt" och där "förändringsstegen" är lika stora. Metoden borde även vara lätt att lära sig och felmarginalen mellan olika undersökare och undersökningsgångar vara liten.

FUNKTIONSVARIABLER I BEDÖMNINGEN AV PROGRESSION

Den reumatoida artritens progressionsgrad indelas här i fyra klasser enligt förändringar på röntgenbild och kliniskt uppskattade skador såsom rörelseinskränkning och deformitet. Denna metod har dock visat sig vara för grov

för uppföljning av patienter och klinisk forskning. Senare har det utvecklats flera känsligare funktionsmätare, som inkluderar variabler som delvis återspeglar även artritens aktivitet och därmed är reversibla. I synnerhet för kortare behandlingsundersökningar skulle det behövas metoder som är enkelriktade och tillräckligt känsliga att uttrycka förändringar. Man borde även kunna mäta sjukdomens psykiska, sociala och ekonomiska konsekvenser.

I detta syfte har även index på funktionsförmågan använts. Förändringarna borde då i princip vara enkelriktade. Index som mäter ändringar i rörelsevidden och sänkt funktionsförmåga fyller detta villkor bara delvis. Ett index som innehåller frågor om funktionsförmågan och även en grov gradering av ledernas rörelsevidd är Keitels funktionsindex. Ledernas rörelsevidd graderas i fem grader i JAM-mätaren (Joint Alignment and Motion Score, [18]), varför den ger en noggrannare bild av ledförändringarnas progression.

I uppföljningsundersökningar bedöms sjukdomens progression ofta enbart med röntgenbilder på lederna. Rätt valda funktionsindex som mäter förändringar i ledernas rörelsevidd och utvecklingen av eventuella felställningar och beaktar även eventuella förändringar i mer proximala leder, ger ofta en mera relevant bild av sjukdomens progression med tanke på patientens funktionsförmåga än röntgenmetoderna. Men inte ens då man undersökt förändringar i proximala leder är korrelationen mellan funktionsbeskrivande index och röntgenindex särskilt god.

TAPANI HELVE
KIRURGISKA SJUKHUSET
PB 346
00029 HUCS

REFERENSER

1. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes M et al. Clinical Studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Quart J Med* 1968;37:393-406.
2. Lansbury J, Haut DD. Quantitation of the manifestations of rheumatoid arthritis. 4. Area of joint surfaces as an index to total joint inflammation and deformity. *Am J Med Sci* 1956;232:150-5.
3. Thompson PW, Silman M, Kirwan JL et al. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:618-23.
4. Prevoo ML, van Riel PL, van't Hof MA et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis *Br J Rheumatol* 1993;32:589-95.
5. Möttönen TT, Hannonen P, Toivanen J, Rekonen A, Oka M. Value of joint scintigraphy in the prediction of erosiveness in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:185-9.
6. Ahman S, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli J, Kautiainen H, Helve T, Hakala M. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. Submitted.
7. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Leirisalo-Repo M. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;7:815-21.
8. Mallaya RK, Mace BEW. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheumatol Rehabil* 1981;20:14-7.
9. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College on Rheumatology core set of disease activity measure for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
10. van Riel PCLM. Editorial: Provisional guidelines for measuring disease activity in clinical trials on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:793-6.
11. van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis. First step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
12. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, Haraldson KM et al. The rapid assessment of disease activity in rheumatology (RADAR) questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992;35:156-62.
13. Pincus T. Disappointing long-term outcomes despite successful short term clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1037-41.
14. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659.
15. Larsen A. Radiologic grading of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1973;2:136-8.
16. Sharp JT. Radiographic evaluation of the course of articular disease. *Clin Rheum Dis* 1983;9:541-57.
17. Rau R, Wassenber S, Herborm G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;25:2094-107.
18. Spiegel T, Spiegel J, Paulus H. The joint alignment and motion scale in rheumatoid arthritis; a simple measure of joint deformity in patients with RA. *J Rheumatol* 1987;14:887-92.