

## LAVORO ORIGINALE

# Analisi dei rapporti tra SDAI (Simplified Disease Activity Index) e DAS28 (Disease Activity Score) in pazienti sottoposti a differenti terapie di fondo\*

*A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens*

Giovanna Cuomo, Gabriella Molinaro, Giovanni La Montagna, Sergio Migliaresi, Gabriele Valentini

Unità Operativa di Reumatologia, Seconda Università di Napoli

## SUMMARY

**Objective:** To compare the SDAI values to DAS28 scores in RA patients undergoing different DMARD regimens.

**Methods:** The SDAI is an unweighted numerical sum of five outcome parameters: tender and swollen joint count (based on 28-joint assessment), patient and physician global assessment of disease activity (visual analogue scale: 0-10 cm) and level of C-reactive protein (mg/dl). 80 patients (F/M 68/12; age between 20-68 years, median 52) with active rheumatoid arthritis were prospectively enrolled in the study. The patients were randomly assigned to one of four groups according to the therapeutic regimens: group I: Methotrexate (MTX) 15 mg/weekly + salazopyrin 2 g/daily; group II: MTX 15 mg/weekly + infliximab 3 mg/Kg at time 0, 2, 4 and every 8 weeks; group III: MTX 15 mg/weekly + etanercept 25 mg/twice weekly; group IV: MTX 15 mg/weekly + adalimumab 40 mg/every other week. SDAI and DAS28 were determined at baseline and after 6 months in each patient. Mean changes in SDAI values were compared to those detected in DAS 28 at baseline and after 6 months.

**Results:** SDAI and DAS 28 were found to be significantly correlated at baseline. Moreover, changes in SDAI over time paralleled those in DAS, and were found to be significantly correlated.

**Conclusions:** SDAI is a valid measure of response to treatment in RA patients undergoing different therapeutic regimens.

Reumatismo, 2006; 58(1):22-25

## INTRODUZIONE

La strategia terapeutica più comunemente seguita al giorno d'oggi nei pazienti di Artrite Reumatoide (AR) si fonda sulla utilizzazione, il più precoce possibile, di farmaci tesi a modificare il decorso della malattia (cosiddetti Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs-DMARDs) e sulla implemen-

tazione di tale terapia con altri farmaci della stessa classe compresi gli anti-TNF- $\alpha$ , in caso di risposta incompleta o assente (1-3). L'analisi della risposta alla terapia si fonda a sua volta sulla valutazione dell'attività di malattia e del danno, rappresentando le manifestazioni di attività, in particolare la persistenza di malattia attiva, un criterio predittivo di evoluzione del danno articolare e della disabilità (4).

Queste evidenze hanno da tempo indotto la comunità scientifica a sviluppare e validare i criteri di risposta alla terapia tesi a misurare da un lato le variazioni dell'attività di malattia nel tempo e dall'altro l'andamento del processo osteoerosivo.

Per quanto concerne il primo aspetto sono da tempo disponibili i criteri di risposta ACR (5), i criteri di attività dell'EULAR, il DAS (6) e la sua versione semplificata, il DAS28 (7).

\*Lavoro premiato al XLI Congresso SIR, Stresa 2004

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Giovanna Cuomo

Unità Operativa di Reumatologia

Seconda Università degli Studi di Napoli

Via Pansini, 5

80131 Napoli

E-mail: giovanna.cuomo@libero.it

La valutazione dei criteri di risposta ACR20 -50 -70 permette di precisare quali pazienti in un trial abbiano presentato una risposta significativa, ma non permette di dare una valutazione della risposta su scala continua né permette una comparazione fra le risposte ottenute da pazienti diversi. L'introduzione del DAS e quella del DAS28 hanno permesso di superare questi limiti. La valutazione di questi parametri, però, richiede il calcolo di una equazione complessa per il quale c'è bisogno del calcolatore. È stato recentemente sviluppato un nuovo indice semplificato per la valutazione dell'attività di malattia nell'AR: lo SDAI. Tale indice è stato validato in pazienti con AR in trattamento con Leflunomide (8), dati recentemente confermati in pazienti trattati con adalimumab (9).

Obiettivo del nostro studio è quello di valutare lo SDAI in pazienti di AR attiva sottoposti a trattamenti diversi.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Sono stati arruolati nello studio 80 pazienti con AR, tutti soddisfacenti i criteri ACR (10), (68 F e 12 M; età compresa tra 20-68 anni, mediana 52), e in fase attiva di malattia in corso di trattamento con Methotrexate (MTX) 15 mg/settimana da almeno 3 mesi. Gli 80 pazienti sono stati suddivisi in quattro sottogruppi, ognuno composto da 20 pazienti, in dipendenza del farmaco aggiunto al MTX al fine di controllare l'attività di malattia: al primo (I) gruppo era stato aggiunto Salazopirina 2g/die; al secondo (II) gruppo era stato aggiunto Infliximab 3 mg/Kg al tempo 0, 2, 4 e poi ogni 8 settimane; al terzo gruppo (III) era stato aggiunto Etanercept 25 mg/ due volte a settimana; al quarto gruppo (IV) era stato aggiunto Adalimumab 40 mg/ ogni due settimane.

### Parametri di valutazione dell'attività di malattia

La attività di malattia è stata valutata al tempo 0 e dopo 6 mesi con il DAS28 e con lo SDAI.

Il DAS28 (7) è stato calcolato con la seguente equazione:

$$0.56\sqrt{TJC28} + 0.28\sqrt{SJC28} + 0.70\ln\text{ESR} + 0.014(\text{GH})$$

TJC = Tender Joint Count; SJC = Swollen Joint Count; lnESR = natural logarithm of Erythrocyte Sedimentation Rate; GH = General Health.

Lo SDAI è stato calcolato sommando le misure dei seguenti outcomes:

1. Numero di articolazioni dolenti (basato sulla valutazione di 28 articolazioni);
2. Numero di articolazioni tumefatte (basato sulla valutazione di 28 articolazioni);
3. Valutazione globale della attività della malattia da parte del paziente (mediante scale visuo-analogiche - VAS: 0-10 cm);
4. Valutazione globale della attività della malattia da parte del medico (mediante scale visuo-analogiche - VAS: 0-10 cm);
5. Concentrazione sierica della proteina C reattiva (PCR mg/dl).

### Analisi comparativa dello SDAI e del DAS28

La validità dello SDAI è stata analizzata comparando lo SDAI al DAS28 alla prima valutazione e comparando le variazioni dei due parametri a sei mesi rispetto al valore basale ( $\Delta\text{DAS28}$  vs  $\Delta\text{SDAI}$ ).

### Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard (DS) e comparati mediante il test Wilcoxon per dati appaiati. I valori di  $P < 0.05$  sono stati considerati significativi.

## RISULTATI

La tabella I mostra i parametri demografici e clinici degli 80 pazienti, distinti in quattro sottogruppi in base al trattamento. I pazienti erano rappresentati per la maggioranza da donne, con una di durata di malattia da 1 a 15 anni (~15% con durata di malattia <2 anni). Tutti i pazienti avevano una AR

**Tabella I** - Caratteristiche cliniche e laboratoristiche degli 80 pazienti di artrite reumatoide.

	Totale pazienti (n. 80)	Gruppo I (n. 20)	Gruppo II (n. 20)	Gruppo III (n. 20)	Gruppo IV (n. 20)
F/M	(68/12)	17/3	16/4	16/4	19/1
Età	(45 $\pm$ 12,1)	42,1 $\pm$ 12,2	45,9 $\pm$ 9,5	46,5 $\pm$ 14,7	45 $\pm$ 12,0
Durata di malattia, anni	(11,4 $\pm$ 7,7)	12,9 $\pm$ 9,9	9,9 $\pm$ 5,4	12,3 $\pm$ 7,5	10,3 $\pm$ 5,4
Fattore Reumatoide +	57 (71,2%)	13 (65%)	15 (75%)	14 (70%)	15 (75%)

**Tabella II** - Valore degli indici di attività (DAS28 e SDAI) prima e dopo terapia combinata.

	Gruppo I (n. 20)		Gruppo II (n. 20)		Gruppo III (n. 20)		Gruppo IV (n. 20)	
	0	6 mesi	0	6 mesi	0	6 mesi	0	6 mesi
DAS28	6,43 ± 1,3	4,04 ± 1,6	6,3 ± 1,3	4,0 ± 1,0	5,86 ± 1,1	3,59 ± 1,1	5,98 ± 1,22	4,15 ± 1,2
SDAI	56,8 ± 12	33 ± 10,8	58,1 ± 12	40,7 ± 11	60,6 ± 8,9	42,8 ± 7,2	61,8 ± 7,56	45,7 ± 9,0
P	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	

attiva e tutti erano classificati in classe funzionale I, II e III (10). Non fu registrata alcuna differenza significativa fra i 4 sottogruppi.

La tabella II mostra il valore degli indici di attività (DAS28 e SDAI) al tempo 0 e dopo sei mesi di terapia combinata. Al tempo 0 tutti i pazienti erano già trattati con MTX 15 mg/settimana ed erano non-responders alla monoterapia. In modo randomizzato ad ogni paziente veniva aggiunto un secondo farmaco secondo il quale ogni paziente veniva assegnato a un sottogruppo.

I valori del DAS28 risultarono correlati ai valori di SDAI al tempo 0 sia negli 80 pazienti considerati in toto ( $p < 0.0001$ ), sia nei quattro gruppi considerati separatamente ( $p < 0.0001$ ).

Il delta DAS28 risultò correlato con il delta SDAI sia negli 80 pazienti considerati in toto ( $p < 0.0002$ ), sia nei quattro sottogruppi ( $p < 0.0001$ ).

## DISCUSSIONE

Lo SDAI è una misura semplificata di calcolo dell'attività di malattia, recentemente proposta e validata (8, 9). Esso si ottiene dalla somma aritmetica di cinque parametri facilmente valutabili nella pratica clinica: numero di articolazioni dolenti (0-28), numero di articolazioni tumefatte (0-28), valutazione globale della attività della malattia da parte del paziente (0-10 cm), valutazione globale della attività della malattia da parte del medico (0-10 cm), concentrazione sierica della proteina C reattiva (mg/dl). Lo SDAI è stato inizialmente validato sulla base dei dati registrati in uno studio in fase III in pazienti trattati con leflunomide (8). In questo studio veniva dimostrata una correlazione statisticamente significativa fra SDAI da un lato e sia l'HAQ-DI, sia il DAS 28 dall'altro sia al tempo dell'arruolamento sia nel corso del trial. Nello stesso studio lo SDAI risultò significativamente

correlato anche ai criteri di risposta ACR20, 50, 70 e 90.

La valutazione dell'attività di malattia è uno dei compiti ineludibili che il clinico Reumatologo deve assolvere nella pratica di tutti i giorni al fine di assicurare una modulazione della strategia terapeutica adattata all'andamento del processo infiammatorio (1, 3, 5). Allo stato attuale si ritiene che, a questo scopo, l'attività di malattia debba essere valutata ad intervalli trimestrali (1, 3). Appare quindi, indispensabile che al di là delle valutazioni comunemente condotte in corso di trials clinici, il Reumatologo nella sua pratica quotidiana disponga di uno strumento di facile calcolo adatto per i suddetti scopi. La risposta alla terapia è comunemente valutata sulla base di criteri di risposta dell'ACR (4) e sulla base del calcolo del DAS 44 e della variante semplificata DAS28 (6, 7). La valutazione di ciascuna delle misure precedentemente elencate è limitata dalla necessità di valutare un elevato numero di articolazioni e/o dalla necessità di disporre di un calcolatore programmato. L'utilizzazione dello SDAI semplifica significativamente la procedura necessaria per la valutazione dell'attività di malattia.

Lo SDAI è stato precedentemente validato utilizzando dati desunti da trials clinici che sono condotti in aderenza alle norme della Good Clinical Practice. Esso è stato, infatti, studiato solo in pazienti sottoposti a trattamenti selezionati. Obiettivo del nostro studio è stato quello di supportare la validità di tale strumento nella pratica clinica al di fuori di studi controllati e in pazienti sottoposti a trattamenti diversi.

I risultati ottenuti in questo studio hanno permesso di rilevare una significativa associazione tra SDAI e DAS28 sia al tempo della prima osservazione sia dopo sei mesi. Il nostro studio supporta in modo definitivo la validità dell'uso dello SDAI nella pratica clinica.

**RIASSUNTO**

**Obiettivo.** Analizzare i rapporti tra lo SDAI e il DAS28 in pazienti sottoposti a differenti protocolli terapeutici.

**Materiali e Metodi.** Lo SDAI è ottenuto dalla somma aritmetica di cinque parametri: numero di articolazioni dolenti e tumefatte (su 28 articolazioni); valutazione globale di attività di malattia da parte del paziente e da parte del medico (su scala visuo-analogiche: 0-10 cm); concentrazione sierica di PCR (mg/dl). Sono stati analizzati 80 pazienti con Artrite Reumatoide in fase attiva (68 F e 12; età compresa tra 20 e 68 anni, mediana 52), tutti soddisfacenti i criteri ACR; suddivisi in quattro gruppi ognuno composto da 20 pazienti in base al tipo di trattamento: I gruppo: Methotrexate (MTX) 15 mg/settimana + salazopirina 2 g/die; II gruppo: MTX 15 mg/settimana + Infliximab 3 mg al tempo 0-2-4 poi ogni 8 settimane; III gruppo: MTX 15 mg/settimana + etanercept 25 mg due volte a settimana; IV gruppo: MTX 15 mg/settimana + adalimumab 40 mg ogni 2 settimane. Fu valutato per ogni gruppo l'attività di malattia mediante DAS28 e SDAI al tempo 0 e dopo sei mesi di trattamento. Furono comparati i valori dello SDAI e quello DAS28 al tempo 0 e il delta dei due indici fra i valori ottenuti al tempo 0 e a 6 mesi.

**Risultati.** È stata rilevata una correlazione significativa fra il DAS28 e lo SDAI al tempo 0. Inoltre le variazioni nel tempo dello SDAI sono risultate significativamente correlate a quelle del DAS28 sia negli 80 pazienti considerati in toto sia in ciascuno dei 4 sottogruppi.

**Conclusioni.** Lo SDAI è una misura valida di risposta al trattamento in pazienti con AR trattati con differenti associazioni farmacologiche.

**Parole chiave** - Simplified disease activity index, disease activity score, artrite reumatoide.

**Key words** - Simplified disease activity index, disease activity score, rheumatoid arthritis.

**BIBLIOGRAFIA**

- Smolen JS, Aletta D. Patient with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 221-5.
- Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedvel FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measure. *Clin Exp Rheum* 2003; suppl. 21: S209.
- Ferraccioli GF, Valentini G, Valesini G, Bombardieri S. Reconstructing the pyramid in RA. An urgent need. *Clin Exp Rheum* 2001; 19: 621-4.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. The American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-35.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
- Guidelines for the clinical investigation of drugs used in rheumatic disease. World Health Organization Regional Office for Europe, European League Against Rheumatism 1983; 1-33.
- van Gestel AM, Haasgma CJ, van Reil PLMC. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845-50.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42: 244-57.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Gelhorn AJ, et al. A comparison of the SDAI and DAS28 as measure of response in adalimumab (HUMIRA) clinical trials in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48, suppl: 10.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949; 140: 659-62.