

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ

ELEMENTE PREDICTIVE CLINICE, BIOLOGICE ȘI
ECOGRAFICE CU IMPLICAȚII ÎN TRATAMENTUL
ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU
POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

**Reumatul tezei pentru obținerea titlului de
Doctor în Științe Medicale**

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC
Prof. Dr. Victor Stoica

DOCTORAND
Dr. Andreea Teodora Șerban (Mazdrag)

BUCUREȘTI
2016

Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune autoimună sistemică cu manifestări articulare și extra-articulare și cu evoluție cronică, a cărei etiologie este necunoscută. Prin afectarea oaselor și cartilajului articulațiilor, determină distrucții articulare semnificative asociate cu durere care, în timp, scad calitatea vieții și interferă cu capacitatea de autoîngrijire.

Majoritatea bolilor reumatologice autoimune au o evoluție cronică, iar perioada precoce a fost considerată o lungă perioadă de timp a fi constituită din primii ani de evoluție. În prezent, în cazul PR, perioada precoce este considerată o perioadă extrem de scurtă, care a fost denumită “fereastră de oportunitate”, intervenția terapeutică rapidă în această perioadă având efecte superioare întârzierii inițierii terapiei specifice. [1]

Există trei categorii de elemente care trebuie urmărite în mod particular la pacienții cu PR, iar acestea sunt reprezentate de: progresia radiologică, dizabilitatea funcțională și mortalitatea. [2]

Din categoria factorilor predictivi cităm aici: prezența HLA-DRB1, prezența și nivelul crescut al FR și Ac antiCCP, valorile crescute ale CRP și VSH, prezența eroziunilor la evaluarea inițială, prezența dizabilității funcționale, dar și factori socio-economici și comportamentali. [3,4] Ac antiCCP pare să fie cel mai puternic predictor independent pentru progresia radiologică. [2] S-a dovedit că distrucția osoasă structurală debutează înaintea celei clinice, la pacienții antiCCP pozitivi, ceea ce duce la revizuirea conceptului că distrucția osoasă este o consecință exclusiv datorată sinovitei. [5]

Studiile au arătat că asocierea sexului feminin cu prezența eroziunilor este predictivă pentru progresia radiologică a PR. [2]

Cel mai important predictor pe termen lung, în legătură cu absența de la muncă din cauza bolii sau pensionarea medicală, este reprezentat de nivelul capacității de muncă la momentul diagnosticului, iar alți predictorii semnificativi sunt reprezentați de: HAQ, DAS28, vârstă și nivelul de educație, în timp ce valorile CRP și VSH, nu sunt la fel de importante. [6]

Tratamentul PR trebuie inițiat în momentul în care acesta are impactul cel mai puternic pe evoluția ulterioară. Perioada de timp optimă pentru inițierea tratamentului este cunoscută sub denumirea de “fereastră de oportunitate”. În momentul de față nu se știe cu certitudine cât durează această etapă, însă, față de anul 1991, când se considera că

ar dura până la 2 ani [7], în prezent, este estimată la 3 luni de la debutul simptomelor, dar această estimare se bazează pe opinia experților, nu pe date științifice concrete. [8] Scopul primar al tratamentului farmacologic al PR este constituit de controlul sinovitei, elementul principal care duce în timp la dizabilitate și durere. [4] Alegerea medicației trebuie să țină cont de beneficiile care sunt așteptate de la aceasta și de riscurile pe care le presupune fiecare medicație în parte. [4] Până în momentul de față, nu s-a identificat niciun element clinic, paraclinic sau radiologic care să prezică răspunsul la un anumit DMARD. [9]

Lucrarea de față își propune să evalueze existența elementelor predictive clinice, biologice sau ecografice care ar putea influența terapia specifică a PR, dar și pe cele care ne pot preconiza evoluția ulterioară a acestor pacienți.

Teza de față este structurată în două părți: partea generală – alcătuită din 7 capitole și partea specială – alcătuită din 12 capitole.

În partea generală am analizat literatura de specialitate, interesându-ne în mod particular metodele de diagnostic și evaluare a pacienților cu PR, dar și standardele și protocoalele de tratament în PR.

Pentru partea specială am stabilit următoarele obiective de cercetare:

1. Descrierea epidemiologică a unei cohorte de pacienți cu artrită precoce;
2. Evaluarea prezenței factorilor clasici de risc cardiovascular în cohorta examinată;
3. Urmărirea în dinamică a cazurilor de artrită precoce nediferențiată și evoluția acestora către PR;
4. Evoluția pacienților sub tratamentul specific;
5. Identificarea unui scor ecografic de evaluare a pacienților cu PR precoce și compararea lui cu cele acceptate în momentul de față.

Am efectuat un studiu observațional, longitudinal, pe un număr de 73 de pacienți – lotul general, dintre care 47 de pacienți au fost diagnosticați cu PR precoce, conform criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2010 – subplotul pacienților cu PR precoce, iar 26 de pacienți nu au îndeplinit aceste criterii – subplotul pacienților cu artrită precoce nediferențiată (lotul de control).

Studiul a fost efectuat în perioada 2010-2015, în “Centrul de Cercetare al Artritei Precoce” din Spitalul Clinic “Dr. I. Cantacuzino” din București. Subiecții au provenit din

populația de pacienți cu artrită precoce îndrumați către un centru specializat în tratamentul acestui tip de patologie, fiind urmăriți de către același personal medical pe toată durata studiului.

Pacienții au fost evaluați după un protocol unic de cercetare, în care au fost monitorizați: parametrii clinici, de laborator, radiologici și ecografici de-a lungul unui an. Au fost efectuate 4 vizite: la momentul primei evaluări (Vizita 1 – V1), la 3 luni (Vizita 2 – V2), la 6 luni (Vizita 3 – V3) și la 12 luni de la momentul primei vizite (Vizita 4 – V4). Au fost analizate doar datele pacienților care au efectuat toate cele 4 vizite, existând o singură excepție – un pacient cu afectare poliarticulară care la prima vizită întrunea criteriile de clasificare ACR/EULAR 2010 pentru PR precoce, dar care, după ce-a de-a doua vizită, a fost diagnosticat cu neoplasm gastric și a fost exclus din lotul de studiu la V3 și V4.

Examinarea ecografică s-a făcut utilizând un ecograf ESAOTE MyLab 25 Gold, cu o sondă liniară cu o frecvență de 10-18 MHz, care permite atât examinarea în modul B, cât și examinarea în mod PD. Au fost examinate 44 de articulații (umeri, coate, pumni, MCF II-V, IFP II-V mâini, șolduri, genunchi, glezne, MTF II-V, IFP II-V picioare – bilateral) și 10 situsuri tendinoase (tendonul capului lung al bicepsului, compartimentele IV și VI de extensori ai mâinii, tibial posterior și peronieri – bilateral), atât în modul B, cât și în mod PD. De asemenea, a fost evaluată prezența eroziunilor la nivelul segmentelor examinate la momentul primei și ultimei vizite. Existența a cel puțin unei eroziuni la nivelul oricărei arii examinate a fost notată cu 1, iar absența eroziunilor cu 0.

Fiecare articulație a fost scorificată pentru modificări cu valori cuprinse între 0 (absent) și 3 (sever), atât în mod B, cât și în mod PD, excepție făcând șoldurile, care nu au fost scorificate în mod PD.

Modificările de la nivelul ariilor tendinoase au fost scorificate cu 0 (absente) și 1 (prezente).

Pe baza datelor obținute, au fost calculate scorurile ecografice pentru evaluarea a 7 articulații (Backhaus), pentru evaluarea a 12 articulații (Naredo) și pentru evaluarea articulațiilor mari (SOLAR), fiecare scor având o componentă în mod B și o componentă în mod PD, fiecare fiind calculată independent.

Pe lângă scorurile ecografice simplificate validate la momentul de față, am calculat un scor ecografic simplificat care a inclus, atât parametri articulari, cât și parametri tendinoși – scorul T.EchO.

Pentru verificarea obiectivelor, s-a aplicat un protocol particularizat pentru un studiu observațional longitudinal, care să permită o distribuție omogenă a factorilor de prognostic și să elimine, pe cât posibil, unii factori de confuzie, prin utilizarea analizei statistice.

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programelor IBM® SPSS® și Microsoft® Excel, dedicate pentru studii epidemiologice.

Variabilele utilizate pentru efectuarea studiului de față au fost calitative (ex.: sex, statusul de fumător, comorbidități, forma de prezentare inițială, medicația urmată anterior primei prezentări, markeri genetici, etc.) și cantitative (vârsta, durata simptomelor anterior primei prezentări, testele de laborator, NAD, NAT, DAS28, DAS, CDAI, SDAI, scoruri ecografice, etc.).

Am utilizat mai multe tipuri de teste pentru analiza statistică a parametrilor utilizați în studiu. În funcție de mărimea pragului de semnificație, interpretarea semnificației statistice a fost:

- $p > 0.05$ – diferența nu este semnificativă statistic;
- $0.01 < p < 0.05$ – diferența este semnificativă statistic;
- $0.01 < p < 0.001$ – diferența este foarte semnificativă statistic;
- $p < 0.001$ – diferența este înalt semnificativă statistic.

Deoarece scorurile ecografice simplificate, disponibile la acest moment pentru evaluarea pacienților cu PR, cum sunt scorurile Backhaus și Naredo, sunt alcătuite, de fapt, din două componente, în mod B și în mod PD, ne-am dorit alcătuirea unui scor ecografic cu o singură componentă. De asemenea, scorurile ecografice existente în momentul de față evaluează fie numai articulațiile, fie numai tendoanele. Nu există un sistem de scorificare ecografică în care să fie incluse atât evaluarea articulațiilor, cât și evaluarea tendoanelor.

Astfel încât, propunem un scor ecografic în care să fie incluse atât articulații – RUC bilateral, MCF II și III bilateral, cât și tendoane – tendonul extensorului ulnar al carpalului bilateral, tendoanele flexorilor degetelor evaluate la nivelul IFP. Prezența modificărilor

ecografice în mod B sau PD a fost notată cu 1, iar absența cu 0. Menționăm că tendoanele flexorilor degetelor au fost evaluate la nivelul IFP II-V mâini, iar prezența modificărilor la nivelul oricăruia dintre tendoane a fost scorificată cu 1, în timp ce aspectul normal ecografic al tuturor tendoanelor flexorilor a fost notat cu 0. Astfel, acest sistem propune o variantă de scorificare binară.

Considerăm că acest sistem de scorificare oferă avantajul unui consens mai mare între evaluatori. Spre deosebire de celelalte sisteme, în care modificările sunt evaluate semicantitativ, pe o scară de la 0 la 3, în mod B și mod PD, acest sistem propune o scorificare cu 1 – prezent și 0 – absent.

De asemenea, timpul de evaluare este mai scăzut. Evaluarea acestui scor a fost făcută, în medie, în 10 minute la un pacient, în timp ce evaluarea scorurilor Backhaus și Naredo a durat, în medie, aproximativ 30 minute.

La prima evaluare, valoarea medie a scorului T.EchO, pentru întregul lot a fost de 3.58 ± 3.06 . Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile de clasificare pentru PR, valoarea medie a fost de 4.65 ± 2.70 , în timp ce pentru pacienții care nu au îndeplinit criteriile de clasificare, valoarea medie a fost de 1.46 ± 2.28 .

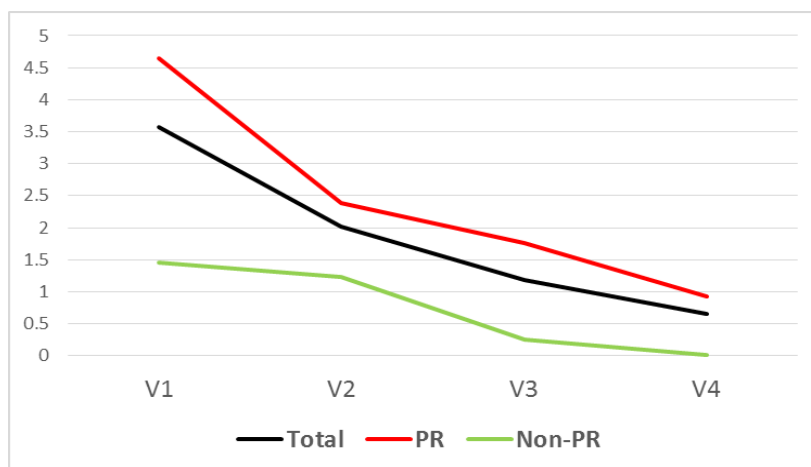


Figura 1. Evoluția scorului T.EchO pe parcursul studiului

Valorile înregistrate de scorul T.EchO sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții cu PR în raport cu cei care nu îndeplinesc criteriile de clasificare, iar aceste diferențe se mențin pe toată durata studiului.

Am evaluat dacă valoarea scorului T.EchO este un predictor pentru diagnosticul de PR, iar pentru aceasta am folosit aria de sub curbă. Am observat că aria de sub curbă a fost

de 0.812, ceea ce arată că valoarea scorului T.EchO poate fi folosită ca predictor pentru diagnosticul de PR. Iar la valori ale scorului T.EchO mai mari sau egale cu 4, scorul are o sensibilitate de 73.3% și o specificitate de 82.1%.

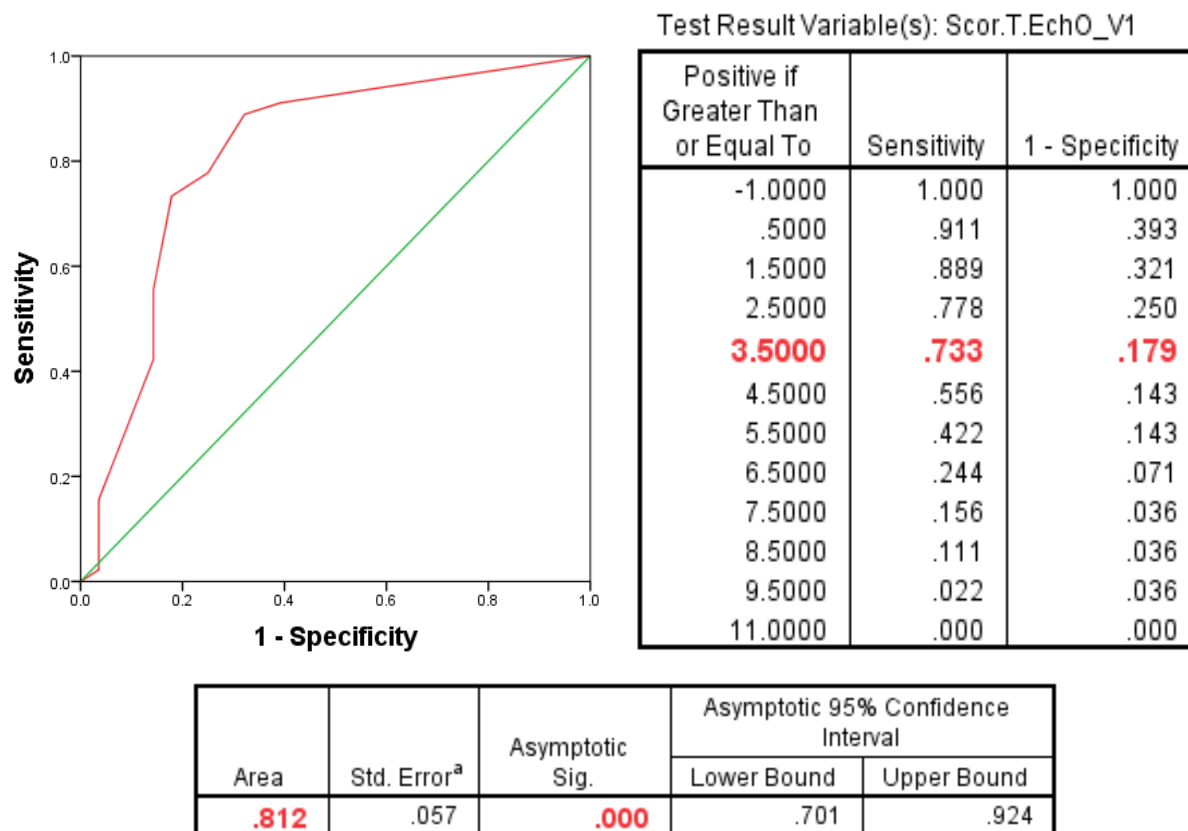


Figura 2. Aria de sub curbă pentru scorul T.EchO și diagnosticul de PR

Aria de sub curbă a scorului T.EchO este comparabilă cu cea obținută pentru scorurile Backhaus și Naredo în mod B și superioară acestor scoruri în mod PD.

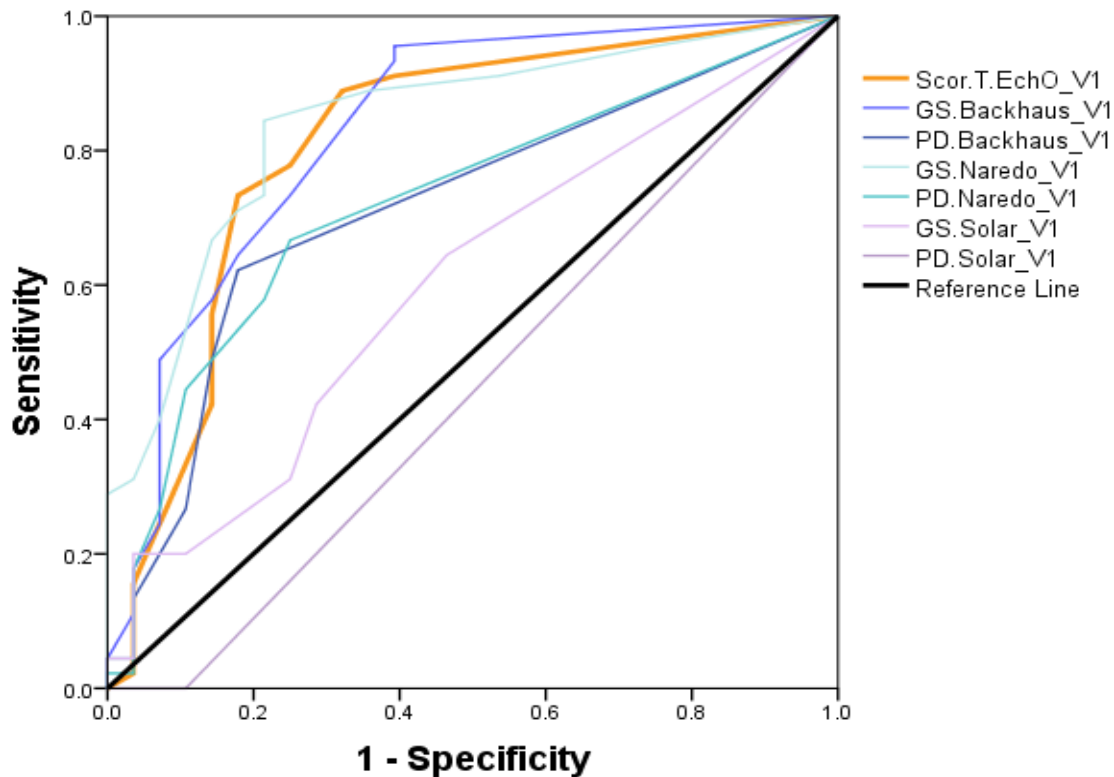


Figura 3. Aria de sub curbă pentru scorurile ecografice

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Scor.T.EchO_V1	.812	.057	.000	.701	.924
GS.Backhaus_V1	.832	.052	.000	.730	.934
PD.Backhaus_V1	.715	.062	.002	.594	.837
GS.Naredo_V1	.841	.048	.000	.747	.935
PD.Naredo_V1	.723	.061	.001	.604	.843
GS.Solar_V1	.601	.068	.148	.468	.734
PD.Solar_V1	.446	.071	.444	.307	.586

Tabelul 1. Aria de sub curbă pentru scorurile ecografice

Față de scorurile ecografice simplificate disponibile la momentul de față, care propun un sistem de evaluare semicantitativă în mod B și PD, scorul T.EchO propune un sistem de scorificare unitară, cu o singură componentă, într-un sistem binar, acesta putând duce la o scădere a variabilității între evaluatori.

De asemenea, timpul de evaluare este scăzut, în medie, durând aproximativ 10 minute, în timp ce evaluarea scorurilor Backhaus și Naredo a durat în medie 30 de minute.

La prima evaluare, valoarea medie a scorului T.EchO la pacienții cu PR (4.65 ± 2.70) a fost mai mare decât cea înregistrată la pacienții care nu au îndeplinit criteriile de clasificare pentru PR (1.46 ± 2.28), iar diferența între cele două subloturi a fost semnificativă statistic ($p < 0.001$). Sub tratament, valorile scorului T.EchO au scăzut semnificativ statistic de la o evaluare la alta, până la încheierea studiului, iar diferențele între cele două subloturi au rămas mai mari la pacienții cu PR, până la sfârșitul studiului.

La fel ca și scorurile Backhaus și Naredo, scorul T.EchO s-a corelat cu forma de prezentare inițială ($p < 0.001$), dar nu și cu durata simptomelor anterior primei prezentări ($p = 0.643$). De asemenea, s-au obținut corelații semnificative între valorile acestui scor și nivelul FR și Ac antiCCP, dar nu și cu nivelul reactanților de fază acută.

Scorul T.EchO s-a corelat cu NAD și cu NAT ($p < 0.001$), dar nu și cu durata redorii matinale ($p = 0.151$). Un element important a fost faptul că scorul de față se corelează semnificativ statistic cu VASd ($p < 0.001$), dar nu și cu VASp ($p = 0.096$).

Așa cum s-a observat și în cazul scorurilor Backhaus și Naredo, scorul T.EchO s-a corelat cu valorile DAS28, DAS, CDAI și SDAI ($p < 0.001$).

Singura modificare radiografică pentru care s-a obținut o corelație semnificativă statistic a fost reprezentată de ostoporoza juxta-articulară pe radiografia de mâini ($p = 0.022$).

Am evaluat dacă valoarea scorului T.EchO este un predictor pentru diagnosticul de PR, iar pentru aceasta am folosit aria de sub curbă. Am observat că aria de sub curbă a fost de 0.812, ceea ce arată că valoarea scorului T.EchO poate fi folosită ca predictor pentru diagnosticul de PR. Iar la valori ale scorului T.EchO mai mari sau egale cu 4, scorul are o sensibilitate de 73.3% și o specificitate de 82.1%. Aria de sub curbă a scorului T.EchO este comparabilă cu cea obținută pentru scorurile Backhaus și Naredo în mod B și superioară acestor scoruri în mod PD.

Ne-a interesat, de asemenea, dacă au fost alte elemente care au influențat evoluția scorului T.EchO la pacienții luați în studiu. Forma de prezentare inițială a influențat evoluția scorului T.EchO sub tratament, în timp ce durata simptomelor anterior primei prezentări sau statusul de fumător nu au influențat evoluția acestui scor ecografic.

Dintre testele de laborator, numai nivelul Ac antiCCP, la prima evaluare, a prezis evoluția scorului T.Echo de-a lungul studiului ($p = 0.028$). De asemenea, NAD și NAT la

prima evaluare prezice evoluția scorului. Un element important este faptul că, în timp ce valoarea VASd prezice evoluția ulterioară, VASp nu face acest lucru.

Atât valoarea inițială a indicilor de activitate de boală, cât și a scorurilor ecografice Backhaus și Naredo în mod B și PD, prezice evoluția scorului T.EchO pe parcursul studiului.

Tratamentul în cazul pacienților cu artrită precoce trebuie inițiat cât mai repede, iar țintirea „ferestrei de oportunitate” este esențială pentru evoluția ulterioară a acestor pacienți. Combe et al. menționează că dintre DMARDs, MTX este medicația de elecție la pacienții cu risc să dezvolte boală persistentă, lucru care este menționat și în recomandările de tratament pentru PR EULAR 2013, care statuează că MTX trebuie să facă parte din strategia primară de tratament a acestor pacienți. [10,11]

Deși în primele luni de urmărire a crescut atât numărul de pacienți care necesitau tratament cu metotrexat, cât și doza medie necesară, în a doua jumătate a perioadei de urmărire a acestor pacienți, numărul celor care necesitau tratament cu metotrexat a rămas constant, iar doza medie necesară a început să scadă.

Pe parcursul studiului, numărul de pacienți care au necesitat tratament cu sulfasalazină a fost în continuă ascensiune, însă, în a doua jumătate a perioadei de urmărire, doza necesară a scăzut.

În ceea ce privește tratamentul cu corticosteroizi, se observă că numărul pacienților care au necesitat acest tip de tratament a scăzut constant, iar formele de administrare parenterală nu au mai fost necesare la ultima evaluare. Doza medie de corticosteroizi nu a fost calculată, din cauza faptului că au fost administrate forme variate de corticosteroizi, în diferite moduri de administrare. Montecucco et al. au arătat că pentru un lot cu PR precoce, deși monoterapia cu MTX și terapia combinată cu MTX și doze mici de Prednison, au dus la rate similare în ceea ce privește atingerea nivelului scăzut de activitate de boală, totuși, asocierea unei doze mici de Prednison a dus la o proporție mai mare de pacienți care au atins remisiunea clinică și nu au prezentat semnal Doppler. [12]

În ceea ce privește evoluția indicilor pe toată perioada de urmărire, observăm că tratamentul cu MTX, inițiat la prima evaluare, a jucat un rol în scăderea NAD, NAT și a

VASp, dar nu și a redorii matinale și VASd. Corticosteroizii nu influențează însă acești indici.

Inițierea terapiei cu MTX la V1 a influențat evoluția scorului DAS de la V1 la V4, în schimb, evoluția DAS28, CDAI și SDAI nu a fost influențată de inițierea terapiei cu MTX la V1. Inițierea terapiei cu corticosteroizi la prima evaluare nu a influențat evoluția niciunui dintre indicii de activitate de boală de la V1 la V4.

Am observat că tratamentul cu MTX inițiat la prima evaluare a influențat evoluția scorurilor Backhaus și Naredo, atât în mod B, cât și în mod PD, dar și scorul T.EchO, în timp ce scorul SOLAR nu a fost influențat nici în mod B, dar nici în mod PD. Spre deosebire de tratamentul cu MTX, tratamentul cu corticosteroizi inițiat la prima evaluare nu a influențat evoluția scorurilor ecografice de la V1 la V4.

Pasma et al. arată că lipsa de aderență a pacienților cu PR precoce la tratament în primul an de la diagnostic se corelează cu nivelul de activitate de boală și că, o îmbunătățire a aderenței la tratament este esențială pentru evoluția ulterioară. [13]

Încercarea de a identifica predictorii ai remisiunii la 12 luni între parametrii demografici și serologici sau ai activității de boală, nu a dus la obținerea unor rezultate semnificative statistice. Aceste date sunt concordante cu cele raportate de Smolen et al. în articolul "Forget personalized medicine and focus on abating disease activity". [14] Aceasta nu exclude faptul că există posibilitatea identificării și validării unor biomarkeri utili pentru practica reumatologică, dar în momentul de față, este cunoscut și acceptat faptul că nu există date clinice sau paraclinice predictive pentru evoluția pacienților cu PR precoce.

Limitările acestui studiu sunt determinate de numărul mic de pacienți evaluați, dar și de faptul că eficacitatea tratamentului este influențată de deciziile terapeutice adaptate pentru fiecare pacient în parte.

În urma acestui studiu am tras următoarele concluzii:

1. La fel ca și în alte studii, și în studiul de față, afectarea femeilor a fost mai frecventă decât a bărbaților, iar vârsta medie a pacienților cu PR precoce a fost mai mare decât a pacienților cu artrită precoce nediferențiată.
2. Majoritatea pacienților s-au prezentat în perioada care este recunoscută în momentul de față ca „fereastră de oportunitate”, adică primele 12 săptămâni de

la debutul simptomelor. În ciuda faptului că prezentarea la reumatolog a fost rapidă, forma de prezentare cea mai frecventă a fost cea poliarticulară.

3. Numărul de pacienți cu antecedente de HTA nu au fost diferit semnificativ statistic între subloturi, în ceea ce privește antecedentele de dislipidemie, observându-se însă o frecvență mai mare a acestora la pacienții cu PR.
4. În timp ce hepatitele cronice virale au fost mai frecvente în sublotul pacienților cu PR, afecțiunile tiroidiene au fost relativ egal distribuite între subloturi.
5. Toți pacienții care au prezentat epitop comun au îndeplinit încă de la prima prezentare criteriile de clasificare pentru PR și niciun pacient care a prezentat doar HLA B27, nu a îndeplinit criteriile de clasificare. Totuși, datorită costurilor ridicate pentru detectarea prezenței epitopului comun, nu este recomandată efectuarea acestei investigații ca test obligatoriu în evaluarea pacienților cu PR.
6. Este important de cunoscut medicația administrată înainte de evaluare, deoarece este știut faptul că atât AINS, cât și corticosteroizii pot diminua sinovita decelată ecografic, atât în mod B, cât și în mod PD.
7. Nu se poate face o diferență între diferite entități inflamatorii articulare pe baza valorilor reactanților de fază acută la prima evaluare.
8. FR și Ac antiCCP sunt utili pentru stabilirea diagnosticului de PR, în timp ce AAN, deși au o incidență mai mare decât în populația generală, nu aduc date suplimentare pentru acești pacienți.
9. Valorile semnificativ mai mari ale markerilor imunologici la pacienții cu PR, spre deosebire de valorile reactanților de fază acută, pot fi explicate de posibilitatea apariției markerilor imunologici cu ani înainte de debutul simptomatologiei.
10. NAD și NAT sunt semnificativ mai mari la pacienții cu PR și ambele s-au corelat cu nivelul FR și Ac antiCCP.
11. VASp a înregistrat valori mai mari decât VASd, dar valorile celor două evaluări s-au corelat între ele. Ambele tipuri de VAS s-au corelat atât cu nivelul reactanților de fază acută, dar și cu NAD și NAT. Percepția pacientului asupra bolii este importantă și trebuie evaluată, ținând cont că aceasta este cea care aduce pacientul la doctor.

12. Scorurile Backhaus și Naredo s-au dovedit eficiente în monitorizarea pacienților cu PR, în timp ce scorul SOLAR nu a fost la fel de eficient. Acest lucru se datorează faptului că scorul SOLAR evaluează articulațiile mari, care sunt mai rar afectate în PR.
13. Scorul T.EchO propune evaluarea în același scor, atât a articulațiilor, cât și a tendoanelor, un avantaj față de scorurile ecografice actuale care evaluează fie numai articulații, fie numai tendoane.
14. Față de scorurile ecografice disponibile la momentul de față, care au o componentă în mod B și una în mod PD, evaluate ambele semicantitativ, scorul propus are o singură componentă, iar scorificarea se face într-o manieră binară.
15. Un al avantaj față de scorurile disponibile la momentul de față este timpul mai scurt de evaluare.
16. Validitatea scorului T.EchO, evaluată cu ajutorul curbei ROC, a fost comparabilă cu cea a scorurilor Bachaus și Naredo în mod B și superioară acestor scoruri în mod PD.
17. Forma de prezentare inițială, NAD și NAT, valorile indicilor de activitate de boală și a scorurilor Backhaus și Naredo în mod B și PD au prezis evoluția ulterioară a scorului T.EchO.
18. Valoarea inițială a VASd prezice evoluția ulterioară a scorului T.EchO, în timp ce valoarea inițială a VASp nu a avut același efect.
19. Pe parcursul studiului, numărul pacienților cu MTX a crescut, precum și dozele necesare pentru tratarea pacienților.
20. Tratamentul cu MTX a influențat valoarea VASp, în timp ce VASd nu este influențat.
21. În timp ce, dintre indicii de activitate de boală, numai valoarea DAS a fost influențată de tratamentul cu MTX, scorurile Backhaus și Naredo în mod B și PD, dar și scorul T.EchO, au fost influențate de acest timp de tratament. Aceasta arată superioritatea evaluării ecografice în raport cu evaluarea clinică.
22. Spre deosebire de tratamentul cu MTX, numărul de pacienți care au necesitat tratament cu corticosteroizi a scăzut pe perioada studiului și observăm că la

ultima evaluare nu au mai existat pacienți care să necesite forme de administrare parenterală.

23. Se remarcă faptul că pacienții cu PR precoce intră mai repede în remisiune decât pacienții cu artrită precoce nediferențiată.
24. Poliartrita reumatoidă este cea mai frecventă afecțiune autoimună inflamatorie articulară, responsabilă pe termen lung cu disconfort și dizabilitate la pacienți. Identificarea duratei „ferestrei de oportunitate” este esențială pentru inițierea terapiei specifice la momentul optim pentru a preveni distrucțiile ulterioare și reprezintă una din preocupările principale ale societății reumatologice în momentul de față.

BIBLIOGRAFIE:

1. Machold KP. Evaluation and management of early inflammatory polyarthritis. *Rheumatology* 5th edition 2011;92:935-94
2. Kvien TK, Scherer HS, Burmester GR. Rheumatoid arthritis. *EULAR Compendium of rheumatic diseases*. 2009;61-80
3. Aletaha D, Smolen JS. Evaluation and outcomes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 6th edition 2015;96:790-801
4. Giles JT, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. *Rheumatology* 5th edition 2011;94:955-963
5. Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2013;73:854-860
6. Olofsson T, Petersson IF, Eriksson JK, et al. Predictors of work disability during the first 3 years after diagnosis in a national rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:845-853
7. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Clinical and health status measures over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18:1290-1297
8. van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a

window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:806-812

9. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutics (ESCIT). *Ann Rheum Dis*; 2007; 66:134-145
10. Hider SL, Buckley C, Silman AJ, et al. Factor influencing response to disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:11-16
11. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509
12. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R112. doi: 10.1186/ar3838.
13. Pasma A, Schenk CV, Timman R, et al. Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:281. doi: 10.1186/s13075-015-0801-4.
14. Smolen J, Aletaha D. Forget personalized medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 3-6.