



# ΜΕΛΕΤΗ **RADAR**

*Σταυρούλα Δικαίου*  
*Ρευματολόγος*

# CONFLICT OF INTEREST

( Σύγκρουση συμφερόντων)

- MSD
- Εκπαιδευτικές- ερευνητικές- συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία : καμία

# ΜΕΛΕΤΗ RADAR : Συγκριση 2 στρατηγικων παραπομπης για την διαγνωση της αξονικης σπονδυλαρθριτιδος.

- **R**ecognising
- **A**nd
- **D**iagnosing
- **A**nkylosing spondylitis
- **R**eliably

Η μελέτη RADAR είναι μια από τις μελέτες, που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια, με σκοπό την χρήση **στρατηγικών παραπομπής** (referral strategies ) ασθενών με χρόνια οσφυαλγία ( >3 μήνες ) και ηλικία έναρξης ( <45 ετών ) από γιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης σε ρευματολόγους για την διάγνωση της **αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας** ( axSpA ).  
Διάρκεια μελέτης από 2008 έως 2010.

**Sieper,J. et al. Comparing 2 referral strategies to diagnose axial Spondyloarthritis: RADAR. Ann. Rheum. Dis. 70 ( Suppl. 3) (2011).**

# REFFERAL STRATEGIES FOR EARLY DIAGNOSIS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ( axSpA ) 1/2

Martin Rudwaleit and Joachim Sieper, J.Nat. Rev. Rheumatol. 8, 262-268 (2012).

- **AxSpA** : φάσμα HLA-B27 σχετιζόμενων φλεγμονωδών νόσων της σπονδυλικής στήλης, που περικλείει την εγκατεστημένη αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ) καθώς και την μη ακτινολογική axSpA και ταξινομείται σύμφωνα με τα ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) κριτήρια.
- Ειδική και αποτελεσματική θεραπεία για την axSpA περιλαμβάνει εκπαίδευση, φυσιοθεραπεία, ΜΣΑΦ και βιολογικούς παράγοντες.
- **Συχνά μεγάλη καθυστέρηση στην διάγνωση των ασθενών με axSpA.** Καθώς είναι σήμερα διαθέσιμη ειδική θεραπεία, είναι σημαντικό να αναγνωριστούν έγκαιρα οι ασθενείς που πιθανόν να έχουν axSpA ανάμεσα σε αυτούς με χρόνια οσφυαλγία που απευθύνονται στις πρωτοβάθμιες μονάδες υγείας.

# REFFERAL STRATEGIES FOR EARLY DIAGNOSIS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ( axSpA ) 2/2

Martin Rudwaleit and Joachim Sieper, J.Nat. Rev. Rheumatol. 8, 262-268 (2012).

- **Φλεγμονώδης οσφυαλγία** ( inflammatory back pain-IBP) : σημαντικό κλινικό σύμπτωμα για την axSpA (ΑΣ και μη ακτιν. axSpA) στο 70-80% των ασθενών.
- **HLAB27** : σημαντικός εργαστηριακός δείκτης της axSpA, υπάρχει στο 70-95% των ασθενών
- **Υποψήφιος παράμετροι παραπομπής** , που μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία και ηλικία έναρξης της <45 ετών ( target population) περιλαμβάνουν και την φλεγμονώδη οσφυαλγία και την θετικότητα του HLAB27.
- Οι παραπάνω παράμετροι παραπομπής, είτε κάθε μια μόνη της είτε σε συνδυασμό, έχουν οδηγήσει στην διάγνωση το **33-45%** των ασθενών που παραπέμφθηκαν, το **41-62%** από αυτούς είχαν **Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα αδιάγνωστη !**

# ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ **RADAR**

- Πρωινή δυσκαμψία > 30 λεπτά
- Πόνος τη νύχτα / νωρίς το πρωί
- Βελτίωση με την άσκηση
- *Ann Rheum Dis; 64: 659-663 (2005). Sieper , Rudwaleit. Early refferal recommendations for ankylosing spondylitis ( including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care.*

# ΝΕΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ

- **1.** Ηλικία έναρξης < 40 ετών
  - **2.** Σταδιακή (insidious) έναρξη
  - **3.** Βελτίωση με την άσκηση
  - **4.** Όχι βελτίωση με την ανάπαυση
  - **5.** Πόνος την νύχτα
- 
- Sensitivity 77.0% και specificity 91.7%, εάν τουλάχιστον 4 από τα 5 είναι παρόντα. Η sensitivity και η specificity αναφέρονται στην φλεγμ. οσφυαλγία και όχι στην διάγνωση.
  - Sieper et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784-788

# Η ΜΕΛΕΤΗ RADAR ΜΕ ΜΙΑ ΜΑΤΙΑ

## Σκοπός της μελέτης:

- Έγκαιρη παραπομπή των ασθενών με πιθανή axSpA

## Σχεδιασμός της μελέτης:

- Πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη
- Δυο στρατηγικές παραπομπής από γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

## Αποτελέσματα:

- Παρόμοια ποσοστά επιτυχίας με τις δύο στρατηγικές.
- Πρόταση αντιπροσωπευτικών κριτηρίων για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΣ με στόχο την καλύτερη έκβαση της νόσου.



# ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

## Γιατί καθυστερεί η διάγνωση?

- Απουσία συγκεκριμένων κλινικών και εργαστηριακών κριτηρίων.
- Απεικόνιση ιερολαγονίτιδας στην απλή ακτινογραφία έως και 10 χρόνια από την έναρξη της νόσου.(1,2)

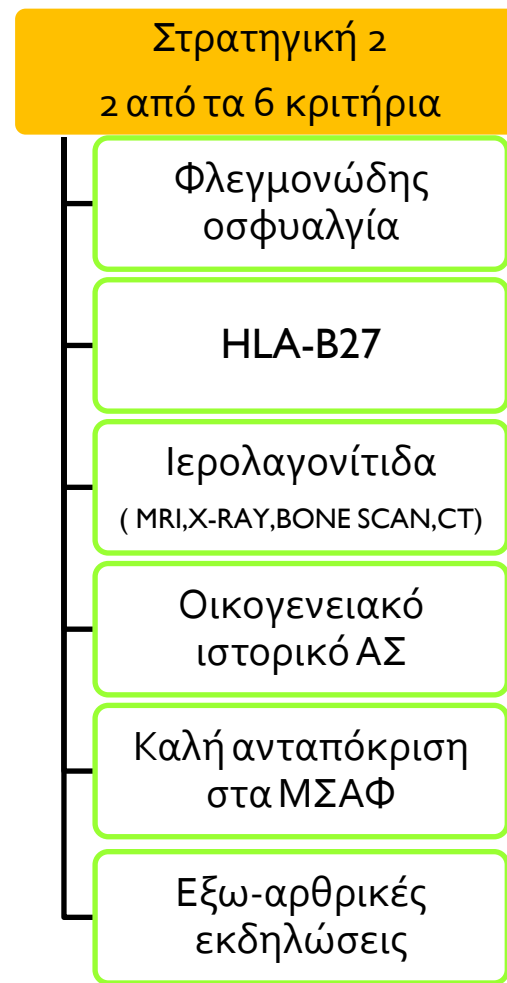
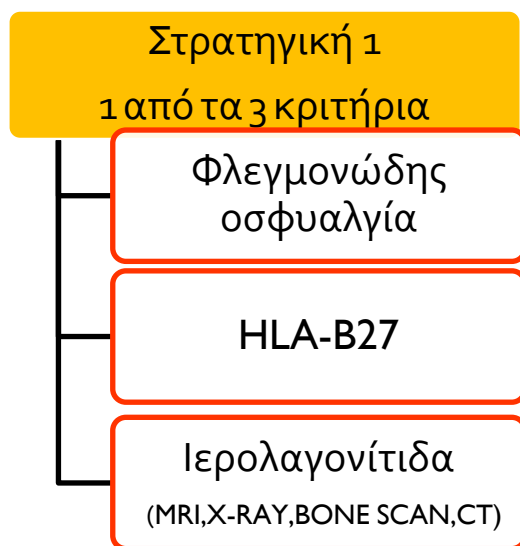
## Ποια η σημασία της έγκαιρης αντιμετώπισης?

- Έγκαιρη και κατάλληλη θεραπεία.
- Βελτίωση ποιότητας ζωής του ασθενούς.(3)
- Καλύτερη έκβαση νόσου και αποφυγή μόνιμης βλάβης.

1. Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2005;64:659-663
2. Van der Linden S et al. Arthr. Rheum. 1984;27:361-368
3. Rudwaleit M et al. Ann Rheu Dis. 2009;68:777-783

## 2 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ

- Μη διαγνωσμένοι ασθενείς με ΑΣ
- Οσφυαλγία αγνώστου αιτιολογίας διάρκειας άνω των 3<sup>ων</sup> μηνών,
- Ηλικία ασθενών (έναρξη συμπτωμάτων) <45 ετών



# ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ



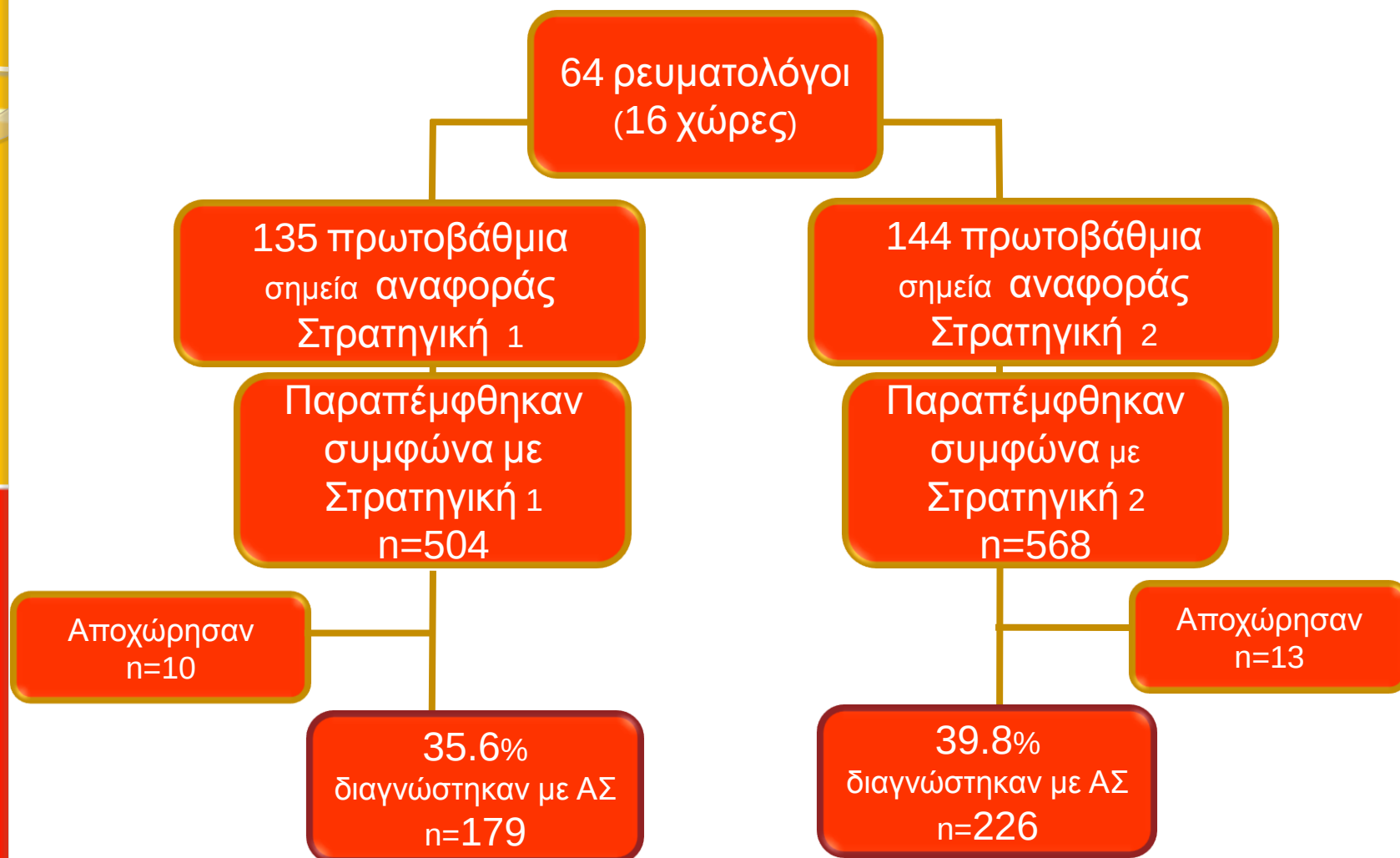
# ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ 16 ΧΩΡΕΣ

| Χώρα            | Αριθμός Κέντρων Αναφοράς (64) | Αριθμός Σημείων Αναφοράς (278) |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Austria         | 7                             | 23                             |
| Belgium         | 15                            | 71                             |
| Canada          | 2                             | 17                             |
| Czech Republic  | 1                             | 8                              |
| Denmark         | 4                             | 35                             |
| Hungary         | 3                             | 10                             |
| India           | 3                             | 10                             |
| Israel          | 6                             | 24                             |
| Italy           | 2                             | 11                             |
| Romania         | 5                             | 14                             |
| Russia          | 3                             | 11                             |
| Slovak Republic | 1                             | 8                              |
| Slovenia        | 1                             | 4                              |
| Spain           | 7                             | 23                             |
| United Kingdom  | 3                             | 7                              |
| Venezuela       | 1                             | 2                              |

# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Χωρίς σημαντικές διαφορές, όσον αφορά:
- -φυλή
- -φύλο
- -δείκτες φλεγμονής
- -δείκτες αξιολόγησης : BASMI, BASFI, BASDAI ή
- -παρουσία εκδηλώσεων σπονδυλαρθρίτιδας ( δηλ. περιφερική ασσυμ. ολιγοαρθριτιδα, ενθεσιτιδα, ραγοειδιτιδα, ιριδοκυκλιτιδα, δακτυλίτιδα, ψωρίαση, φλεγμ. νοσο του εντέρου, οικογεν. ιστορικό ΑΣ)
- BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
- BASFI : Bath Angylosing Spondylitis Functional Index
- BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

# ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ



# ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

## Σκοπός

- Να βρεθεί ποια από τις 2 προτεινόμενες στρατηγικές παραπομπής από το μη ειδικό γιατρό θα οδηγήσει τους σωστούς ασθενείς για διάγνωση ΑΣ από το ρευματολόγο.

## Δευτερογενής στόχος

- Προσδιορισμός του καταλληλότερου κριτηρίου ή συνδυασμού κριτηρίων τα οποία εύκολα και αποτελεσματικά θα συμβάλουν στη διάγνωση της ΑΣ όταν χρησιμοποιούνται από τον γιατρό που παραπέμπει τον ασθενή.

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Μετά την πρώτη επίσκεψη στο σημείο παραπομπής η διάγνωση βασίστηκε στη **γνώμη του ειδικού ρευματολόγου**.
- Δεν πληρούσε απαραίτητως τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης ή κάποια άλλη επίσημη ταξινόμηση.
- Οι ρευματολόγοι ήταν ελεύθεροι να χρησιμοποιήσουν τοπικές καθιερωμένες standard μετρήσεις για την διάγνωση, που περιλαμβάνουν:
  - **Ιστορικό** (χαρακτηριστικά του φλεγμονώδους πόνου, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, ανταπόκριση στα ΜΣΑΦ, παρουσία εξω-αρθρικών εκδηλώσεων) όπως καταγράφηκε στα ερωτηματολόγια ιατρών και ασθενών
  - **Κλινική εξέταση** (έκπτυξη θώρακα, Mennell's test, Patrick's test)
  - **Εργαστηριακές εξετάσεις** (HLA-B27, CRP, ΤΚΕ)
  - **Απεικονιστικές μέθοδοι** (X-ray, MRI, bone scan, CT)



## ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καμιά στατιστικώς σημαντική διαφορά  
μεταξύ των στρατηγικών 1 & 2 στην διάγνωση  
axSpA, σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία και  
έναρξη < 45 ετών

| Diagnosis             | Strategy 1<br>n:494 | Strategy 2<br>n:555 | P value |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------|
| <b>Axial SpA</b>      | <b>176 (35.6)</b>   | <b>221 (39.8)</b>   | 0.4470  |
| <b>Radiograph.SpA</b> | <b>135 (27.3)</b>   | <b>172 (31.0)</b>   | 0.4300  |
| Nonradiogr.SpA        | 41 (8.3)            | 49 (8.8)            | 0.6760  |
| Possible axial SpA    | 39 (7.9)            | 42 (7.6)            | 0.9281  |
| No axial SpA          | 279 (56.5)          | 292(52.6)           | -       |

## ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συχνή χρήση της φλεγμονώδους οσφυαλγίας για παραπομπή και υψηλή συμφωνία με τους ρευματολόγους

| Referral Criterion     | Usage of Criterion by Referring Physician |                        |                       | Concordance With Rheumatologist |            |            |
|------------------------|-------------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|------------|------------|
|                        | Strategy 1<br>(n= 504)                    | Strategy 2<br>(n= 568) | Combined<br>(n=1,072) | Strategy 1                      | Strategy 2 | Combined   |
| Sacroiliitis           | 137 (27.2)                                | 204 (35.9)             | 341 (31.8)            | 90 (68.2)                       | 120 (61.5) | 210 (64.2) |
| HLA-B27                | 87 (17.3)                                 | 97 (17.1)              | 184 (17.2)            | 82 (97.6)                       | 87 (96.7)  | 169 (97.1) |
| Inflammatory back pain | 469 (93.1)                                | 546 (96.1)             | 1015 (94.7)           | 376 (84.5)                      | 425 (86.2) | 801 (85.4) |
| Extra-articular        | -                                         | 112 (19.7)             | -                     | -                               | 85 (76.6)  | -          |
| Family history         | -                                         | 66 (6.2)               | -                     | -                               | 44 (69.8)  | -          |
| Response to NSAIDs     | -                                         | 428 (75.4)             | -                     | -                               | 252 (64.1) | -          |

## Χαρακτηριστικά των καλών παραπομπών (good referral) και των καλών διαγνωστικών τεστ (diagnostic tests)

- Good Referral test
- -High negative predictive value (NPV)
- -High sensitivity
- -Good positive predictive value (PPV) and specificity
- **NPV/sensitivity ideally >80%**
- Good diagnostic tests
- -Combination of high sensitivity and high specificity
- -High PPV
- **PPV/specificity >80%**

# NPV και PPV

- **NPV** : negative predictive value  
(percentage of those assessed negative on the criteria who were not diagnosed with the disease).
- **PPV**: positive predictive value  
(percentage of those assessed positive on the criteria who were diagnosed with the disease).

# ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 στρατηγικές παραπομπής στη διάγνωση της axSpA
  - Στρατηγικές παραπομπής βασισμένες σε 3 χαρακτηριστικά δουλεύουν το ίδιο καλά με πιο σύνθετες στρατηγικές.
- Παρουσία ιερολαγονίτιδας και HLA-B27 φάνηκαν ως καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες για τη διάγνωση της ΑΣ ( υψηλή PPV )
  - Και τα δύο κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν σπάνια
  - Η χαμηλή συμφωνία για την ιερολαγονιτιδα δηλώνει ανάγκη για περισσότερη εκπαίδευση.
- Φλεγμονώδης οσφυαλγία χρησιμοποιήθηκε πολύ συχνά ως κριτήριο παραπομπής και είχε μεγάλη συμφωνία με τη διάγνωση του ρευματολόγου, επομένως μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό κριτήριο παραπομπής.
- Συνδυασμοί κριτηριων :
  - Ιερολαγονιτιδα και φλεγμονωδης οσφυαλγια: ο καλυτερος συνδυασμος 2 κριτηριων για παραπομπη ( NPV >80%)
  - Συνδυασμοι 3 κριτηριων, που περιλαμβανουν την ιερολαγονιτιδα λειτουργουν καλα για την διαγνωση της axSpA ( B27,φλ.οσφυαλγια,εξωαρθρ,απαντηση σε ΜΣΑΦ).
  - Ο πιο αποτελεσματικος συνδυασμος 3 non technical κριτηριων ειναι : φλεγμονωδης οσφυαλγια, απαντηση στα ΜΣΑΦ ,γνωστες εξωαρθρικες εκδηλωσεις.

# Γιατί η μελέτη **RADAR** είναι σημαντική για μας;

- Στην Ελλάδα υπολογίζονται **18,000** ασθενείς με ΑΣ<sup>1</sup>
- Από αυτούς μόνο οι **~7,500** έχουν λάβει διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία<sup>1</sup>
- Το **96%** των ασθενών με φλεγμονώδη οσφυαλγία επισκέπτεται τον **ορθοπεδικό** (80%) ή τον **παθολόγο** (16%).
- Μόνο το **2%** αυτών θα διαγνωστούν από τον μη ειδικό<sup>1</sup>
- Η διάγνωση καθυστερεί **~6-8 έτη**<sup>1</sup>
- Οι ασθενείς με ΑΣ είναι **νέοι!**

Οι ασθενείς που παραμένουν αδιάγνωστοι και αθεράπευτοι, ή λαμβάνουν μη επαρκή θεραπεία, υποφέρουν από συνεχή πόνο, δυσκαμψία, κόπωση και προοδευτική απώλεια της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης και της λειτουργικότητάς τους<sup>2</sup>.



**Είναι εξαιρετικά σημαντική λοιπόν,**

**η έγκαιρη αναγνώριση της ομάδας των ασθενών με πιθανή αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα , από τον μη ειδικό γιατρό και η παραπομπή τους στον ρευματολόγο.**



*ευχαριστώ*