

Sistemik lupus eritematozus'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve aktivite indeksleri

Assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus and activity indices

Sabin Göktaş Aydın¹, Bahar Artım Esen²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul;

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Sistemik lupus eritematozus (SLE) aktivite ve remisyon dönemleriyle seyreden otoimmün bir hastalıktır. Hastalık aktivitesinin kontrolü prognozun temel belirleyicilerinden biridir. Aktivite değerlendirmesi için birçok indeks geliştirilmiştir. Ancak ön planda hastalığın heterojen yapısından dolayı hepsinde bazı kısıtlamalar söz konusudur. İdeal olarak aktivite belirlenmesinde kullanılacak indekslerin farklı klinisyenler tarafından uygulandıklarında aynı sonucu vermeleri; bir organda kötüleşmeyi, aynı kalmayı, düzelmeyi belirleyebilmeleri; hastalık ciddiyeti konusunda bilgi sağlayabilmeleri ve kolay yapılabilir olmaları gerekir. Bu yazıda SLE için şimdiye kadar geliştirilmiş hastalık aktivite indekslerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Sistemik lupus eritematozus, SLEDAI, BILAG, hastalık aktivitesi

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by activity and remission in its course. One of the main determinants of prognosis in lupus is the timely control of disease activity. Despite a number of activity indices that have been developed for lupus, there are considerable limitations of each given the heterogeneity of the disease. Ideally, an activity index should reflect worsening, stability, and improvement in an organ/system; give information on the severity of symptoms and be easily performed with negligible differences among clinicians. This paper aims to revise the activity indices developed for SLE so far.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, SLEDAI, BILAG, disease activity

Sistemik lupus eritematozus (SLE) genetik eğilimi olan bireylerde çevresel ve hormonal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan multisistemik, heterojen bir hastalıktır. Dalgalanan bir seyir gösterir; sessiz ve kontrol altında olduğu dönemleri ile aktif olduğu dönemleri vardır.

Kontrol altına alınamayan hastalık aktivitesi hasarla, hasar da mortalite ile ilişkilidir. SLE tedavisinde amaç düzeltilebilir olan hastalık aktivitesini baskılamak ve hasarın ortaya çıkmasını engellemektir. Bu nedenle SLE'li bir hasta-

ya yaklaşım stratejisinin belirlenmesinde aktivite tayini büyük önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesinin hasar, ilaç yan etkisi ve diğer komorbid durumlardan, özellikle de infeksiyondan ayırılması gereklidir.

SLE'de hastalık aktivitesinin belirlenmesi ayrıca prognoz tayini, yeni ilaçlara ve farklı tedavilere yanıtların değerlendirilmesi, gözlemsel ve klinik çalışmalarda hastalık değerlendirilmesinde de merkezi rol oynar. Klinik düzelmeyi, kötüleşmeyi ve alevlenmeyi belirlemeyi sağlar. Dok-

İletişim / Correspondence:

Dr. Sabin Göktaş, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
e-posta: drsabingoktas@gmail.com

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.18.72792
Karekod / QR code:

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.



torun global değerlendirilmesi (PGA) şeklinde ifade edilen, özellikle tedavi modifikasyonunu hedefleyen doktor düşüncesi öznel; kişisel tecrübe ve farklı sistem aktiviteleri konusunda görüş ayrılıklarından kaynaklanan yanlışlık söz konusudur.^[1] Bu nedenle gözlemsel ve klinik çalışmalarda deneyime dayalı değerlendirme değil, validasyonu yapılmış aktivite indekslerinin kullanılması önemlidir. Rutin klinik pratikte de tedavi kararlarının mümkün olduğunca objektif verilebilmesi için aktivite indekslerinin kullanımı tercih edilmelidir.

SLE'de hastalık aktivitesinin ölçümü için bir altın standart bulunmamaktadır. Bu amaçlarla 1980'lerden bu yana hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılacak, hem klinik verileri hem de laboratuvar verilerini içeren çeşitli indeksler geliştirilmiş ve validasyonları yapılmıştır.

Aktivite İndeksleri

Genel olarak aktivite indeksleri global aktiviteyi yansıtanlar ve organa/sisteme özgü aktiviteyi yansıtanlar olarak sınıflanabilirler. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurements), SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure, Revised) ve BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) global indekslerdir (Tablo 1). Global indekslerin her organ/sistemdeki düzelme veya kötüleşmeyi yakalayamayabileceği düşüncesiyle her organ/sistemin değerlendirilmesi için spesifik indeks kullanımının daha uygun olabileceği düşünülmüştür. Deri lupusu için geliştirilen CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) bir spesifik indeks örneğidir. Global indeksler arasında yer

alan BILAG de aynı zamanda organa/sisteme özgü aktivitenin değerlendirilebileceği bir indekstir.

Global indeksler toplam bir skor ile hastalık aktivitesinin yakın dönemdeki durumunu yansıtır. Genel olarak kullanıcılar arasında kabul edilebilir değişkenlikleri vardır; uzman görüşü, tedavi kararları ve birbirleriyle korelasyon gösterirler. Uzun dönem gözlemsel çalışmalarda da değişikliğe duyarlılıkları kabul edilebilir seviyededir. Ancak global indekslerle organ/sistem önemine göre ağırlıklı puan hesabı yapılamaması, bir ay önce aktivite saptanan hastanın aynı kalıp kalmadığının, daha kötüye gidip gitmediğinin veya kısmi düzelme gösterip göstermediğinin değerlendirilememesi önemli kısıtlamalar olup organ temelli indekslerin geliştirilmesine yol açmıştır.^[2]

Optimal bir ölçüt hem hastada düzelmeyi ve kötüleşmeyi yansıtmalı hem de hastaları birbiriyle karşılaştırma olanağı tanımalıdır. Aynı zamanda yeni veya devam eden hastalık aktivitesini hasardan veya lupusa bağlı olmayan diğer durumlardan ayırabilmelidir. Bunun için global kompozit indekslerinin ve hastalık aktivitesine ilişkin organa özgü ölçütlerin kullanımı gereklidir. Kompozit indeksler multipl organ sistemlerindeki düzelme ile kötüleşmemeyi ölçebilmek için tanımlanmış ve randomize kontrollü çalışmalarda kullanılmışlardır.

Tüm indeksler aynı hastalığın değerlendirilmesi için geliştirilmiş olsa da herbirinde organ/sistemleri değerlendirmek için farklı parametreler, laboratuvar verileri dikkate alınmıştır. İndekslerin karşılaştırılmasındaki en temel problem altın standart eksikliğidir.

Şimdi SLE için geliştirilmiş hastalık indekslerini gözden geçirip farklarını tartışalım.

Tablo 1. SLE'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan temel indeksler.

| Aktivite indeksi | Kapsadığı zaman | Toplam skor | Parametre sayısı |
|---------------------|-----------------|--|------------------|
| Global | | | |
| SLEDAI | 10 gün | 0-105 | 24 |
| SLEDAI-2K | | | |
| SELENA-SLEDAI | | | |
| ECLAM | 30 gün | 0-17.5 | 15 |
| SLAM | 30 gün | 0-86 | 32 |
| LAI | 10 gün | 0-3 | 7 |
| Organ/sistem | | | |
| BILAG | 30 gün | A= Çok aktif | 86 |
| BILAG-2004 | | B= Orta aktif | 97 |
| | | C= Hafif, stabil hastalık | |
| | | D= Daha önce tutulmuş, değerlendirme sırasında inaktif | |
| | | E= Daha önce aktivitesi yok | |

Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi (SLEDAI) ve SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K)

Orjinal SLEDAI 1992 yılında tanımlanmış, son 10 günde hastalık aktivitesini yansıtan belli ağırlıkları olan 24 klinik ve laboratuvar değişkeni içeren global bir indekstir.^[3] Nörolojik, lokomotor, renal, mukokutanöz, genel, kardiyak, solunum, vasküler ve hematolojik olmak üzere dokuz sistemdeki aktivite değerlendirilir. Maksimum skor 105'dir. İmmünojenik parametreler anti-dsDNA pozitifliği ve hipokomplementemi varlığıdır (C3 veya C4). Her parametrenin ağırlığı romatoloji uzmanlarının uzlaşmasını takiben uygulanan regresyon modelleriyle belirlenmiştir.³ Birçok gözlemsel çalışmada geçerliliği, güvenilirliği ve değişime duyarlılığı gösterilmiştir.^[4] *Safety of Estrogens in Lupus National Assessment* (SELENA) çalışmasında kullanılan SELENA-SLEDAI, SLEDAI'nin modifiye edilmiş bir versiyonudur.^[5] 2002 yılında SELENA-SLEDAI'deki modifikasyonların bir kısmı *orijinal* SLEDAI'ye eklenmiş, proteinüri tanımındaki sadeleştirmeyle beraber SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K) geliştirilmiştir.^[6] Maliyetin azaltılması amacıyla immünojenik testlerin dahil edilmediği basit bir versiyon da (Mex-SLEDAI) İngilizce ve İspanyolca olarak geliştirilmiştir.^[7] Sonuç olarak SLEDAI'nin SLEDAI orijinal, SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI ve Mex-SLEDAI olmak üzere dört formu vardır.

SLEDAI-2K'nın özelliği SLEDAI'de ve SELENA-SLEDAI'de yeni veya tekrarlayan olarak yer alan parametrelerin persistansını da yansıtmadır. SELENA-SLEDAI'de sadece yeni veya tekrarlayan alopesi, mukozal membran lezyonları ve raş puanlanırken SLEDAI-2K'da yeni ve tekrarlayan olması aranmaksızın herhangi bir raş, alopesi veya mukozal ülserler değerlendirmeye alınır. SLEDAI ve SELENA-SLEDAI'de yeni beliren ya da yakın dönemde 0.5 g/24 saat'ten fazla artan proteinüri kaydedilirken SLEDAI-2K'da 0.5 g/24 saat üzeri yeni beliren, artmış ya da persistan proteinüri skorlanır.

SLEDAI skoru temel alınarak aktivite sınıflaması yapılmıştır: aktivite yok (SLEDAI=0), hafif aktivite (SLEDAI 1-5), orta aktivite (SLEDAI 6-10), yüksek aktivite (SLEDAI 11-19), çok yüksek aktivite (SLEDAI ≥20).^[8] Olguların %50'sinden çoğunda 5 puanın üzerindeki SLEDAI skoru varlığında tedavi başlama olasılığı vardır.^[9] SLEDAI skorunda 3 puan yükselme alevlenme, 3 puan düşme düzelme, 1-3 puan değişiklik persistan aktif hastalık, 0 puan ise remisyon olarak tanımlanmıştır.^[10] Orijinal SLEDAI'nin validasyonu ve güvenilirliği gösterilmiş ancak SLEDAI-2K versiyonunun validasyonu yapılmamıştır. Yine de bu versiyonun orijinal SLEDAI ile ve bu versiyondaki skor değişikliklerinin de tedavi modifikasyonları ile korele olduğu gösterilmiştir.^[6,11]

SLEDAI'nin önemli avantajları yorgunluk ve artralji gibi öznel şikayetlerin indekste dikkate alınmaması ve SLE aktivite değerlendirmesi konusunda az tecrübeli olan doktorlar tarafından uygulandığında da güvenilir olmasıdır.^[7]

Ancak herhangi bir semptomda kötüleşme ya da düzelmeyi değerlendirmede için değişime duyarlılığı diğer indekslerden düşüktür.

Gebelikte kullanılmak üzere SLEDAI'nin modifiye edilmiş bir versiyonu geliştirilmiştir (SLE-P-DAI). Bu versiyonda bulguların gebelik ve hastalık aktivitesine göre sınıflandırılabilirliği bir kılavuz bulunmaktadır.^[12]

British Isles Lupus Assessment Group İndeksi (BILAG)

BILAG, 1988'de geliştirilmiş, doktorun tedavi etme niyetine dayanan ve son 1 ay içindeki hastalık aktivitesini yansıtan bir indekstir.^[13] BILAG indeksi tek tek organ/sistem aktivitesini değerlendirir. İndekste genel, mukokutanöz, nörolojik, iskelet-kas, kardiyovasküler, solunum, renal ve hematolojik olmak üzere 8 organ/sistem yer alır. İmmünojenik test içermez. Aktiviteden ziyade hasarla ilişkili birkaç parametrenin varlığı ve gastrointestinal ve oftalmik sistemlerdeki aktiviteyi yakalamadaki yetersizliği nedeniyle gözden geçirilerek BILAG 2004 versiyonu geliştirilmiştir.^[14] Bu versiyonda gastrointestinal ve oftalmik parametreler eklenmiş, vaskülit bölümü tek başına parametre olmak yerine organ spesifik bölümlerde yer almıştır. Kalçanın avasküler nekrozu ve tendon kontraktürü aktiviteden çok hasarla ilişkili olduğu için skorlamadan çıkarılmıştır.

BILAG ilgili parametreyi var/yok şeklinde değil yeni (4 puan), daha kötü (3 puan), aynı (2 puan), düzeliyor (1 puan), son 1 ayda yok (0 puan) şeklinde değerlendirir. Elde edilen bilgi manuel ya da bir bilgisayar programı aracılığıyla (BLIPS) işlenerek skorlanır. Skorumlama tedavi ihtiyacı temel alınarak yapılır:

Kategori A: 20 mg/gün'den fazla prednizolon veya eşdeğeri ile tedavi gerektiren ciddi aktivite

Kategori B: Düşük doz steroid, non-steroid anti-inflamatuar ilaç ve/veya antimalaryal eklenmesini gerektiren orta şiddette aktivite

Kategori C: Basit analjezikler gibi semptomatik tedavi gerektiren stabil ya da hafif şiddette aktivite

Kategori D: Daha önceden organ tutulumu olan ancak aktivite saptanmayan hastalık

Kategori E: Daha önceden ilgili sistem tutulumu hiç olmamış ve aktivite saptanmayan hastalık

Skor global sayısal bir değere dönüştürülebilir: Her A'ya 12, B'ye 5, C'ye 1, D'ye veya E'ye 0 puan verilerek 0-72 arasında global bir skor oluşturulur.

BILAG verilen bir tedavinin etkisinin görülmesinde kullanılabilir iyi bir indekstir. Bu nedenle klinik çalışmalarda en tercih edilen indekslerden biridir.

BILAG'de yer alan en önemli laboratuvar parametreleri hemoglobun, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve idrar tetkikidir. Yani indeks çok fazla laboratuvar verisi gereksinimi olmadan tamamlanabilir. Pediatri ve gebelikte kullanımı için validasyonu yapılmıştır.

BILAG bileşenlerinin her biri organa özgü hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Organ/sistemlerin tek tek incelenmesi toplam BILAG skoruna yanı sıra daha fazla bilgi verebilir. Bu özellikle eş zamanlı aktivite gösteren birçok bileşeni olan mukokütanöz tutulum için önemlidir.

SLEDAI ve BILAG'in karşılaştırıldığı çalışmada indekslerin birbiriyle ve PGA ile kuvvetli bir korelasyon sergilediği gösterilmiştir.^[15] 2008 yılında Yee ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SLEDAI-2K ve BILAG-2004'ün rutin klinik pratikte güvenilirlikleri ve hastalık aktivitesindeki tedavi modifikasyonu gerektiren değişiklikleri saptamadaki performansları değerlendirilmiş, BILAG-2004 indeksinin yüksek aktivitesi olan hastaları yakalamada SLEDAI-2K'ya göre daha başarılı olduğu saptanmıştır. SLEDAI-2K'da aktivite sınır değerinin 6'dan 4'e indirilmesinin SLEDAI-2K'nın aktif hastaları yakalama konusundaki duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir.^[16]

European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)

Bu indeks 704 gerçek hastanın klinik ve laboratuvar parametreleri ile PGA'nın korele edildiği bir konsensus çalışması sonucunda 1992 yılında oluşturulmuştur.^[17] Önce tek değişkenli analizle hastalık aktivitesini en iyi predikte eden semptom ve laboratuvar parametreleri seçilmiş, sonrasında serolojik ve klinik değişkenlere ağırlıklı puanlar verilebilmesi için çok değişkenli regresyon modelleri kullanılmıştır. ECLAM son bir ay içindeki aktiviteyi yansıtan global bir skordur (0-17.5 skor aralığı). Klinik ve serolojik 15 parametreden oluşur. Laboratuvar parametreleri günlük pratikte kullanılan hemoglobun, lökosit-lenfosit-trombosit sayısı, proteinüri, idrar sedimenti ve kompleman düzeyinden oluşur. Değişime duyarlılığı yüksektir. SLEDAI ve BILAG ile karşılaştırıldığı çalışmalarda üç indeksin de zaman içindeki hastalık aktivite değişimini belirlemede benzer güçte olduğu sonucuna varılmıştır.^[18] Hasta verileri kullanılarak retrospektif olarak kullanılabilir bir indekstir.^[17] Tutulumun ciddiyetini iyi yansıtmaması bir önemli bir dezavantajdır. Pediatrik SLE'de kullanım için validasyon yapılmış, gebelikte kullanımı için modifiye edilmiştir. Gebelik için modifiye edilmiş formunda hemolitik anemi dışındaki anemi ve sedimentasyon yer almaz; 500 mg/gün proteinüri pre-eklampsiden sonra kaydedilebilir.

Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)

İlk defa 1988 yılında oluşturulmuş, 1991 yılında gözden geçirilmiştir (SLAM-R).^[15] 2001 yılında yapılan bir değerlendirmede PGA ile kuvvetli korelasyon sergilediği gösterilmiştir.^[1]

SLAM-R'de 9 organ sistemi ve 7 laboratuvar parametresi değerlendirilir. Ciddiyete göre 0-3 arasında (bazı parametreler için 0-1) puanlama yapılır. Laboratuvar parametreleri hemoglobun, lökosit-lenfosit-trombosit sayısı, sedimentasyon, serum kreatinini ve idrar sedimentini içerir. İmmünolojik değerlendirme yoktur. Maksimum toplam skor 84'dür. ≥ 7 puan alan hastaların %50'sinden fazlasında tedavi başlama olasılığı bulunduğundan bu skor bir eşiktir ve klinik olarak önemlidir.

BILAG, SLEDAI ve SLAM ile yapılan, 8 hastanın 3'er vizitle değerlendirildiği karşılaştırma çalışmasında SLAM'in değişime olan duyarlılığının çok iyi olduğu gösterilmiştir.^[19] Ancak tutulan organ önemini gözetmeksizin hafif ve ciddi organ tutulumlarına eşit ağırlık verdiği dikkate alınmalıdır. Ayrıca artralji, miyalji, karın ağrısı ve yorgunluk gibi öznel parametreleri de içermesi, serebrovasküler olay gibi bazı ciddi prezentasyonları hasar olarak değerlendirmesi indeksin önemli dezavantajlarıdır.

SLAM-R'nin gebelikte kullanılmak üzere modifiye edilmiş bir versiyonu mevcuttur.^[12]

Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ)

Hastaların hastane ortamı dışında bildirimde bulunmaları için SLAM temel alınarak geliştirilmiş bir skorlama sistemidir.

Dokuz organ/sistemdeki 24 parametreyi içerir; 0-3 arasında puan verilir. Doktor hasta görüşmesinin çeşitli nedenlerle mümkün olmadığı büyük epidemiyolojik çalışmalarda kullanışlıdır. Hastanın eğitim seviyesi, hastalık algısı gibi faktörlerden etkilenebileceği ve dikkatli bir doktor değerlendirmesinin yerini tutamayacağı açıktır. Ancak yeni ya da kötüleşen hastalık aktivitesini taramak için iyi bir başlangıç olabilir.^[20]

Lupus Aktivite İndeksi (LAI)

Klinik pratikte kullanımı son derece kolay, son iki hafta içindeki hastalık aktivitesini belirleyen global bir skordur.^[21] Yorgunluk, döküntü, eklem tutulumu, serozit için geliştirilen 4 vizüel analog skala ile nörolojik, renal, pulmoner, hematolojik tutulumu kapsayan 4 sistem-temelli değerlendirmeden ve anti-dsDNA antikorları, proteinüri, kompleman seviyelerini içeren 3 laboratuvar parametresinden oluşmaktadır. PGA, kortikosteroid ve immünosupresif ilaç kullanımı da indekste yer almaktadır. Semptom-

ların ciddiyet derecelemesi doktor görüşüne dayanılarak yapılır. 0–3 arasında puan verilir. Toplam skor PGA, doktor tarafından belirlenen klinik bulguların ciddiyeti, laboratuvar anormallikleri ve kullanılan tedavi puanlarının ortalamasıdır.

Bu indeks genellikle tek başına kullanılmayıp daha geniş kapsamlı diğer indekslerle kullanılmaktadır.

SLE’de sık kullanılan aktivite indekslerinin özellikleri **Tablo 2’de** özetlenmiştir.

Global skorların yukarıda belirtilen kısıtlılıkları nedeniyle her organ/sistemi ayrı ayrı değerlendiren spesifik indekslerin geliştirilmesi gündeme gelmiştir.

The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)

Kutanöz lupusta aktivite ve hasarın değerlendirilmesi için geliştirilmiş, güvenilirliği ve değişime duyarlılığı gösterilmiş bir indekstir.^[22] Tutulan bölgedeki alanın büyüklüğünden ziyade tutulan bölge sayısının etkili olduğu bir indekstir; gözle görünür bölgelerin ağırlıklı puanı daha fazladır.

Renal-SLEDAI

SLE renal aktivitenin değerlendirilmesi için SLEDAI’de yer alan renal parametrelerin (silendirüri, hematuria, proteinüri, piyüri) kullanımı önerilmiştir (renal SLEDAI).

Renal aktivite tüm renal parameter puanlarının toplamı olarak ifade edilmiştir.^[23] Avrupa’da uzmanlar arasında sağlanan uzlaşmaya göre glomerülonefriti olan SLE hastalarında aktif olmayan idrar sedimenti, <0.2 g/gün proteinüri ve normal veya stabil renal fonksiyonlar tam yanıt; aktif olmayan idrar sedimenti, \leq 0.5 g/gün proteinüri ve normal veya stabil böbrek fonksiyonu kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır. En az 3–6 ay devam eden tam yanıt remisyon ola-

rak tanımlanmıştır.^[24] Tam remisyon için böbrek biyopsinin gerekliliği vurgulanmıştır.

Kompozit İndeksler

Kompozit indeksler tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde duyarlılığın artırılması için geliştirilmişlerdir. En sık kullanılanları SRI (SLE Responder In-dex) ve BICLA (BILAG Based Com-bined Lupus Assessment) var olan indekslerde yer alan skorları içerirler.^[25,26]

SLE Yanıt İndeksi (SRI) ve SLEDAI-2K Yanıt İndeksi 50 (SRI-50)

SLEDAI parametrelerdeki kısmi düzelmeyi belirlemez, ancak parametrelerin varlığını/yokluğunu belirleyebilir; yani değişime duyarlılığı diğer indekslere göre düşüktür. Bu nedenle SRI geliştirilmiştir.

SLE yanıt indeksi (SRI) SLE tedavisinde belimumabın onayını sağlayan BLISS-52 ve BLISS-76 çalışmalarından elde edilmiş kompozit bir indekstir.^[27,28] Bu indeks belirtilen çalışmalarda belimumab ile ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasını sağlayabilmiştir.^[29] SRI, SELENA-SLEDAI ve BILAG’in kullanıldığı, PGA’nın dikkate alındığı bir indekstir.^[30] SRI yanıtı şöyle tanımlanmıştır:

- Global düzelmeyi yansıtan SELENA-SLEDAI skorunda 4 puan düşme;
- Herhangi bir organ/sistemde kötüleşme olmadığının işareti olarak yeni BILAG A skoru veya 1’den fazla yeni BILAG B skoru olmaması ve
- PGA’da başlangıçtan son duruma kadar \geq 0.3 puan kötüleşme olmaması.

Diğer bir yanıt indeksi de SLEDAI-2K yanıt indeksi 50 (SRI-50)’dir. Bu indekste her parametre için en az %50 düzelmeye tanımlanmıştır. Düzelmeye olan parametrelerin

Tablo 2. SLE’de sık kullanılan hastalık aktivite indekslerinin özellikleri.

| İndeks | SLAM-R | ECLAM | BILAG-2004 | SLEDAI-2K |
|------------------------|--|---|--|---|
| Amaç | Son ay içindeki hastalık aktivitesi | Son ay içindeki hastalık aktivitesi | Son ay içinde tedavi gerektiren hastalık aktivitesi | Son 10 gün içindeki hastalık aktivitesi |
| Güç | Hastalık aktivitesi ve ciddiyetini belirler | Büyük hasta kohortlarından ve büyük bir çok merkezli çalışmanın data analizi sonucu oluşturulmuştur | Zamanla hastalık aktivite değişimini yansıtır. Değişime duyarlıdır. Hastalık aktivitesi ve ciddiyetini ayırteder. Bir bakışta her sistemdeki aktiviteyi belirlemeyi hedefler | Kullanımı kolaydır |
| Eksiklik/çözüm önerisi | Parametrelerin çoğu öznel-dir. Hastalık ciddiyetini belirlemek güçtür. Sadece aktivite değil hasarı da puanlar | Zamanla ciddiyetteki değişimi gözden kaçırabilir | Kullanımı için eğitim gerekir; çok zaman alabilir | Düzelmeye veya kötüleşmeyi belirlemez. Organ tutulumunun ciddiyetini saptamaz |

skorunda %50 azalmayla beraber tüm skorda düşme olacaktır. Bu indeksin vizitler arasında en azından kısmi önemli düzelmeyi (en az %50) iyi yansıttığı, tedaviye yanıt değerlendirmesinde SLEDAI-2K'dan daha başarılı olduğu gösterilmiştir.^[31,32] Ancak başlangıç skorlaması ciddiye değil, etkilenip-etkilenmeme esasına göre yapıldığı için skor değişikliklerinin yansıttıkları konusunda da kısıtlamalar bulunmaktadır.

BILAG Based Combined Lupus Assessment (BICLA)

SLE hastalarının tedavisinde epratuzumabın etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği EMBLEM çalışmasında BILAG'a dayanan, SLEDAI ve BILAG indekslerinden 5 parametreyi içeren kompozit bir indeks (BICLA) oluşturulmuştur.^[26] BICLA yanıtı şöyle tanımlanmıştır: (1) Orta veya ciddi hastalık aktivitesinin olduğu sistemlerdeki bazal BILAG skorlarında düzelmeye olması (tüm A skorlarının B, C veya D'ye, tüm B skorlarının da C veya D'ye gerilemesi), (2) yeni BILAG A veya 1'den fazla BILAG B skoru olmaması, (3) bazaldeki SLEDAI-2K skorunun kötüleşmemesi, (4) PGA'da %10 ve üzeri kötüleşme olmaması ve (5) protokol dışı tedavi başlanmaması

SRI ve BICLA kompozit indekslerini direkt karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır ancak iki indeks de kullanıldığı çalışmaların post-hoc ya da interim analizi BICLA'nın düzelmeyi göstermede SRI'ya göre daha duyarlı ve spesifik olduğunu göstermiştir.^[33]

Hastalık Aktivite Paternleri

Şimdiye kadar tanımlanan hastalık indeksleri belli bir zamandaki hastalık aktivitesini yansıtır. Longitudinal olarak değerlendirilen büyük SLE kohortları farklı hastalık aktivite paternleri olduğunu göstermektedir. Remisyon ve alevlenmelerle seyreden hastalık, kronik aktif hastalık ve kontrol altındaki hastalık en sık görülen paternlerdir.^[34] Farklı çalışmaların sonuçları genellenirse hastaların yaklaşık %30-40'ında sessiz hastalık, kalan %60-70'inde remisyon ve alevlenmelerle seyreden veya kronik aktif hastalık gözlemlenmiştir.^[35,36] Bu paternlerin klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve hastalık aktivite indeksleri kullanılarak ayırımının yapılması mümkündür.

Nüksün Değerlendirilmesi

SLE hastalarında nüksün değerlendirilmesi, hastalık prognozuna olan önemli etkisinden ötürü önemli ancak tartışmalı bir konudur. Randomize kontrollü çalışmalarda ve gözlemsel analizlerde nüks için farklı tanımlar yapılmıştır.

SELENA-SLEDAI'de ciddi, orta ve hafif şiddetteki nüksün ayırımı hastalığı kontrol etmek için gereken tedavi

temel alınarak yapılmıştır. Ancak bu tanımdaki önemli kısıtlama bir organda daha önce saptanan tutulumun kötüleşmesinin yeni bir organdaki nüksten ayırtilmesindeki ve hafif-orta-şiddetli nüksün birbirinden ayırtilmesindeki güçlüklerdir. 2011 yılında uluslararası fikirbirliği ile Amerika Lupus Organizasyonu nüksü bir veya daha fazla organ/sistemde klinik olarak anlamlı kabul edilip tedavi başlanmasına veya arttırılmasına sebep olan yeni veya kötüleşen belirti ve/veya laboratuvar ölçümlerini kapsayan hastalık aktivitesindeki ölçülür artış olarak tanımlamıştır.^[37] Hastaların %65'inde nüks gerçekleşir.^[38,39] Faz III belimumab çalışmasında renal, nörolojik veya vaskülitik tutulumun, yüksek anti-dsDNA veya B-lenfosit uyararı (BLyS) seviyelerinin ve düşük C3'ün 1 yıl içinde gelişecek nüks için prediktif oldukları gösterilmiştir.^[40] Çalışmalarda nüks oranının azalması önemli bir sonlanım noktasıdır. Birçok nüks ölçümü kullanılmaktadır.

SELENA Nüks İndeksi (SFI)

SELENA çalışma grubu tarafından hafif, orta ve ciddi nüksleri ayırabilmek amacıyla organ temelli bir nüks indeksi geliştirilmiştir. SELENA-SLEDAI nüks indeksi (SFI) 3 öge içerir: SELENA-SLEDAI puanı (0-105); SLEDAI ile tespit edilemeyen yeni veya kötüleşen hastalık aktivitesi, ilaç değişiklikleri ve hastane yatışları; PGA vizuel analog skala (0-3). Ciddi nüksler aşağıda tanımlananlardan en az 1'ini içermelidir:

- SELENA-SLEDAI skoru >12;
- Akut hospitalizasyon veya final doz 0.5 mg/kg/gün olacak şekilde steroid dozunun iki katına arttırılması gereken yeni veya kötüleşen santral sinir sistem tutulumu, vaskülit, glomerülonefrit, miyozit, trombositopeni ($<60 \times 10^9 / \text{mm}^3$) veya hemolitik anemi (hemoglobün <7 g/dl veya hemoglobünde 2 haftalık süre içinde 3 g/dl düşüş);
- Prednizon veya eşdeğerinin 0.5 mg/kg/gün'den fazla artışını veya siklofosamid, azathioprin, mikofenolat mofetil veya metotreksat başlanmasını gerektiren hastalık bulgusu;
- Lupus aktivitesi nedeniyle hospitalizasyon ve
- PGA'da bazale göre 2.5 puan artış.

Yakın dönemde SFI revise edilmiş ve nüksün ciddiyeti uygulanan tedavi yoğunluğuna göre tanımlanmıştır.^[5,38] Bu versiyonda tedavi gereksinimi ve klinik parametreler ayrı veya birlikte değerlendirilir. Beraber değerlendirildiklerinde her organ sistemindeki nüks en şiddetli klinik bulgu veya doktor tarafından önerilen en şiddetli tedavi üzerinden değerlendirilir. Tedavinin klinik kategoriye geçmesi potansiyel bir problemdir. Çünkü nüksten ziyade persistan aktivite gösteren hastalık ve multipl organ/sistemdeki orta şid-

detteki aktivite için verilen agresif tedavi nüksün SELENA sınıflamasını yanlış yönlendirebilir.

BILAG 2004 Nüks İndeksi

BILAG 2004 nüksleri tanımlamak için iyi bir indekstir. Ciddi nüks A kategorisinde yeni bir parametre, orta şiddetteki nüks B kategorisinde yeni en az 2 parametre, hafif nüks ise bir B veya farklı sistemlerdeki en az üç C skoru olması ile tanımlanır.^[38] Ancak yeni veya kötüleşen sistem sayısı, mukokutanöz sistemdeki gibi çok alt grubu bulunan bir sistem içindeki yeni ve kötüleşen aktivite gösteren birim sayısını geçince o sistemdeki nüksün gereğinden az vurgulanması ihtimali doğar.

SFI ile karşılaştırıldığında BILAG'de tedavi seçimi klinik tanımlayıcılara göre ağırlıklı puanı oluşturmaz. SFI ve PGA'ya göre kullananlar arasında uzlaşmanın en fazla olduğu indekstir.^[38]

Hangi İndeks Kullanılmalıdır?

SLE için geliştirilmiş hastalık aktivite indekslerinin hiçbiri ideal değildir. Örneğin BILAG zaman alan, kullanmadan önce eğitim gerektiren ve hastalık aktivitesi ile ilişkili puanı hesaplamak için software gerektiren bir indekstir. SLEDAI kullanımı kolay bir indekstir. Hastalık aktivite puanı hastada var olan parametrelerin puanlarının toplamıdır. Ancak önemli bir dezavantajı aynı aktivite puanı olması durumunda farklı aktiviteler arasında ayırımı yapamamasıdır. Ayrıca indeksteki parametreler hastalığın tüm olası tutulumlarını yansıtmadığı gibi tutulan organ/sistemdeki düzelme ya da kötüleşmeyi yansıtmamaktadır. Toplam skorun persiste etmesi daha önce etkilenen bir organda remisyon olsa bile farklı bir organ/sistem tutulumunun bir sonucu olabilir. Bu nedenle farklı global skorların yanı sıra her organ/sistemi ayrı ayrı değerlendiren spesifik indekslerin kullanımı önerilmektedir.

Sonuç

SLE'de hasar ve mortalite ile yakın ilişkisi nedeniyle hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve uygun tedavinin düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak SLE farklı hastalarda farklı biyolojik yolların söz konusu olduğu heterojen bir hastalık olduğu için mevcut hastalık aktivite indekslerinin tekrarlanabilirlikleri, gerçeği yansıtma güçleri ve değişime olan duyarlılıkları sınırlıdır. Yine de hastalık aktivitesini yansıtacak altın bir standart geliştirilene kadar birden farklı indeksin (özellikle SLEDAI ve BILAG'in) ve kompozit indekslerin kullanımı global ve organa özgü aktivitenin yakalanması için şu andaki en ideal yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:405-9.
2. Isenberg DA. Rhubarb and reliability – a Jane Austen view of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013;40:7-8.
3. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
4. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:685-708.
5. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:953-62.
6. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.
7. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Presse Med* 2014;43:e151-6.
8. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol* 2000;27:1892-5.
9. Abrahamowicz M, Fortin PR, du Berger R, Nayak V, Neville C, Liang MH. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. *J Rheumatol* 1998;25:277-84.
10. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:377-9.
11. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:982-8.
12. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999;8:677-84.
13. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993;86:447-58.
14. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:902-6.
15. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:1107-18. PMID: 2775320 DOI: 10.1002/anr.1780320909
16. Yee CS, Isenberg DA, Prabu A, et al. BILAG-2004 index captures systemic lupus erythematosus disease activity better than SLEDAI-2000. *Ann Rheum Dis* 2008;67:873-6.
17. Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group

- of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:549–54.
18. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:664–70.
 19. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. *J Rheumatol* 1994;21:1468–71.
 20. Yazdany J, Yelin EH, Panopalis P, Trupin L, Julian L, Katz PP. Validation of the systemic lupus erythematosus activity questionnaire in a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2008;59:136–43.
 21. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol* 1992;19:53–9.
 22. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2008;144:173–80.
 23. Pitashny M, Schwartz N, Qing X, et al. Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1894–903.
 24. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257–63.
 25. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143–51.
 26. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:183–90.
 27. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9767):721–31.
 28. Furie R, Petri M, Zamani O, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918–30.
 29. Luijten KM, Tekstra J, Bijlsma JW, Bijl M. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev* 2012;11:326–9.
 30. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: lights and shadows. *Autoimmun Rev* 2015;14:601–8.
 31. Touma Z, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Development and initial validation of the systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index 50. *The Journal of Rheumatology* 2011;38:275–84.
 32. Touma Z, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. SLEDAI-2K Responder Index 50 captures 50% improvement in disease activity over 10 years. *Lupus* 2012;21:1305–11.
 33. Thanou A, Merrill JT. Top 10 things to know about lupus activity measures. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:334.
 34. Doria A, Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Punzi L. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev* 2014;13:770–7.
 35. Zen M, Bassi N, Nalotto L, Canova M, Bettio S, Gatto M, et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:856–63.
 36. Lastrup H, Voss A, Green A, Junker P. SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus* 2010;19:239–46.
 37. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. *Ann Rheum Dis* 2011;70:54–9.
 38. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T, Isenberg DA. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1372–9.
 39. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2342–9.
 40. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum* 2013;65:2143–53.