

## Trattamento precoce dell'artrite reumatoide Integrazione operativa tra territorio e centri specializzati

**Giovanni Minisola**

Direttore della Divisione di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma

### Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune a eziologia sconosciuta ma verosimilmente multifattoriale. È caratterizzata da dolore, tumefazione e distruzione articolare, disabilità funzionale, coinvolgimento sistemico e compromissione della durata e della qualità di vita <sup>1</sup>.

L'AR rappresenta un importante problema di sanità pubblica anche in Italia in ragione della sua frequenza, poiché colpisce generalmente soggetti in età lavorativa e a causa dei considerevoli costi del trattamento.

La malattia interessa l'1% circa della popolazione, predilige il sesso femminile, rappresenta un'importante causa di disabilità e comporta oneri economici diretti, indiretti e intangibili molto rilevanti sia per i soggetti colpiti sia per la società.

Le linee guida per il trattamento dell'AR mirano a preservare lo stato funzionale, a prevenire o limitare il danno osteoarticolare e a indurre la remissione.

Tra i provvedimenti terapeutici più efficaci figurano quelli che mirano a neutralizzare il *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ).

Il TNF- $\alpha$  è una citochina fondamentale nella patogenesi dell'AR. Al suo blocco consegue il controllo dei segni e dei sintomi e il rallentamento, fino all'arresto, della progressione del danno articolare. Una diagnosi precoce posta nei primi mesi di malattia e un conseguente tempestivo trattamento con inibitori del TNF- $\alpha$ , quando giustificato e appropriato, migliorano notevolmente l'evoluzione della malattia e ne modificano la storia naturale.

### La diagnosi nelle fasi precoci dell'AR

Nella maggior parte dei casi la malattia ha un esordio subdolo con segni e sintomi che possono essere sottovalutati sia dal paziente sia dal medico. Nel corso dei mesi successivi si instaurano le classiche deformità articolari e si consolidano le alterazioni biochimiche e radiologiche che, nelle fasi iniziali, possono essere scarsamente rilevanti e sfuggenti.

La diagnosi di certezza viene effettuata classicamente sulla base dei criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR) del 1987, pubblicati l'anno successivo (Tab. I) <sup>2</sup>.

Tali criteri, tuttavia, sono inadeguati ai fini diagnostici e ancor più ai fini di una diagnosi precoce, giacché sono stati creati con finalità classificative allo scopo di identificare, per motivi di studio e sperimentali, soggetti con diagnosi certa.

**TABELLA I**  
Criteri diagnostici dell'ACR.

1. Rigidità articolare mattutina di almeno 1 ora
2. Artrite di 3 o più articolazioni osservata da un medico
3. Artrite delle interfalangee prossimali, metacarpofalangee e dei polsi
4. Artrite simmetrica
5. Noduli reumatoidi
6. Positività del fattore reumatoide
7. Erosioni e/o osteoporosi articolari alle mani e/o ai polsi rilevate con radiografia

**I primi quattro criteri devono persistere per almeno sei settimane.**

**Per la definizione di artrite reumatoide sono necessari almeno quattro criteri.**

I predetti criteri, ricavati sulla scorta dei dati clinici, laboratoristici e radiologici di pazienti con malattia evoluta, hanno quindi un modesto valore diagnostico nelle prime fasi di malattia e, conseguentemente, non possono essere impiegati per porre diagnosi di AR precoce o all'esordio, meglio nota con la terminologia in lingua inglese di *Early Rheumatoid Arthritis* (ERA).

Poiché è ampiamente dimostrato che un intervento terapeutico nelle fasi iniziali della malattia rappresenta un'opportunità (concetto di *window of opportunity*) da non lasciarsi sfuggire per modificare sensibilmente e concretamente l'evoluzione e il decorso dell'AR, è emersa la necessità di definire l'ERA in termini cronologici e diagnostici.

Quanto ai primi, esistono varie proposte e varie definizioni, nessuna delle quali unanimemente accettata. I numerosi studi effettuati su pazienti con ERA hanno infatti considerato soggetti nei quali la malattia aveva una durata variabile. Oggi appare realistica una classificazione convenzionale dell'AR sulla base dell'anzianità di malattia che tenga conto delle forme a insorgenza molto recenti e di quelle di più lunga durata (*long-standing*) (Tab. II) <sup>3</sup>.

Quanto ai termini diagnostici del problema, è emersa la necessità di individuare indicatori delle (e nelle) fasi precoci di malattia, mediante i quali identificare i soggetti a rischio con segni e sintomi di allarme (*red flags*), premonitori di evoluzione sfavorevole dell'artropatia. A tale riguardo è stato raccomandato di sottoporre al parere e all'osservazione specialistica i soggetti con:

**TABELLA II**  
Classificazione convenzionale dell'AR  
in funzione del tempo.

Very early RA	Durata malattia < 3 mesi
↓	
Early RA (ERA)	Durata malattia < 1 anno
↓	
Late RA	Durata malattia > 1 e < 5 anni
↓	
Very late RA	Durata malattia > 5 anni

- tumefazione a carico di tre o più articolazioni di durata maggiore di 6 settimane;
- coinvolgimento delle metacarpofalangee o delle metatarsofalangee valutato con "la manovra della gronda" (*squeeze test*);
- rigidità mattutina di 30 minuti o più (Fig. 1) <sup>4</sup>.

### "RED FLAGS"

- ≥ 3 articolazioni tumefatte
- Compromissione delle metacarpofalangee e/o delle metatarsofalangee (*squeeze test* positivo)
- Rigidità mattutina ≥ 30 minuti



**Figura 1**

Indicatori di rischio elevato di evoluzione sfavorevole.

La "manovra della gronda", facilmente eseguibile, consiste nell'esercitare una pressione latero-laterale delle metacarpofalangee o delle metatarsofalangee; la comparsa di dolore è indicativa di una flogosi articolare di possibile natura reumatoide.

I rilievi clinici possono trovare il supporto della diagnostica per immagini e delle indagini di laboratorio.

La radiologia tradizionale difficilmente evidenzia, nelle fasi precoci della malattia, le tipiche alterazioni, rappresentate dalla riduzione della rima articolare, dall'osteoporosi iuxta-epifisaria e dalle erosioni.

Le lesioni elementari sono invece rilevabili più facilmente nelle fasi precoci mediante l'ecografia articolare, specie se integrata con la tecnica power-doppler, e la risonanza magnetica nucleare. Si tratta, tuttavia, di metodiche che, a prescindere dai costi, richiedono una competenza esecutiva e interpretativa che è prerogativa dei Centri Reumatologici di Riferimento (CRR).

Quanto alle indagini di laboratorio, oltre all'aumento dei valori dei tradizionali indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione [VES] e proteina C reattiva [PCR]), e alla positività del fattore reumatoide, peraltro riscontrabile in varie condizioni cliniche (Tab. III), va sottolineata la crescente importanza diagnostica e prognostica attribuita alla positività degli anti-CCP (anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati) <sup>5</sup>. Di fronte a un caso di ERA occorre comunque ricercare ed escludere possibilità diagnostiche alternative, rappresentate prevalentemente dalle altre artropatie infiammatorie, da quelle dismetaboliche, dalle connettiviti, dalla sarcoidosi, dalla polimialgia reumatica e dalle sindromi paraneoplastiche.

**TABELLA III**  
Condizioni associate a (possibile)  
positività del fattore reumatoide.

	Prevalenza (%)
<b>Malattie reumatiche</b>	
Artrite reumatoide	80
Artrite reumatoide giovanile	20
Lupus eritematoso sistemico	40
Sindrome di Sjögren	90
Crioglobulinemia	90
Sclerodermia	
<b>Infezioni virali</b>	
Epatite virale cronica	25
HIV	
Mononucleosi	
<b>Infezioni batteriche croniche</b>	
Tubercolosi	10
Lebbra	25
Endocardite batterica subacuta	40
Sifilide	
Bruccellosi	
Salmonellosi	
<b>Neoplasie</b>	
Leucemia linfatica cronica	
Macroglobulinemia di Waldenstrom	
Dopo radio o chemioterapia	
Dopo chemioterapia	
<b>Miscellanea</b>	
Porpora ipergammaglobulinemica	
Sarcoidosi	
Epatopatie croniche	
Fibrosi polmonare interstiziale	
Bronchite cronica	
Silicosi	
Soggetti sani	
<b>Parassitosi</b>	
Tripanosomiasi	
Kala-azar	
Malaria	
Schistosomiasi	
Filariasi	

## Linee guida terapeutiche

Recentemente l'EULAR (*EUropean League Against Rheumatism*) ha pubblicato 12 raccomandazioni per la gestione dell'ERA <sup>6</sup>. Alcune, di seguito sinteticamente riportate, concernono il trattamento farmacologico:

### Raccomandazione 5.

I pazienti a rischio di sviluppare un'artrite persistente e/o erosi-va devono intraprendere al più presto una terapia con DMARDs

(*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*), anche se non soddisfano pienamente i criteri classificativi delle malattie reumatiche infiammatorie.

### Raccomandazione 7.

I FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) devono far parte del piano terapeutico dei pazienti sintomatici, previa valutazione della situazione gastrointestinale, renale e cardiovascolare.

### Raccomandazione 8.

Poiché gli steroidi per via sistemica riducono il dolore e la tumefazione, possono essere aggiunti temporaneamente alla terapia con DMARDs già in atto. Le iniezioni intra-articolari di steroide rappresentano una possibile forma di trattamento per il controllo della sintomatologia infiammatoria locale.

### Raccomandazione 9.

Tra i vari DMARDs, il methotrexate (MTX) è da considerare ancora il primo farmaco da impiegare nei pazienti a rischio di sviluppare una malattia persistente.

### Raccomandazione 10.

Lo scopo principale del trattamento con DMARDs è quello di ottenere la remissione. Le decisioni sulla scelta e sulle modifiche delle strategie terapeutiche mediante DMARDs (compresi i farmaci biologici) devono essere prese alla luce del periodico monitoraggio dell'attività di malattia e degli eventi avversi.

## I farmaci biologici nell'ERA

I farmaci biologici attualmente impiegati per il trattamento dell'AR sono gli anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept e infliximab), l'inibitore recettoriale dell'interleuchina-1 (anakinra) e l'anti-CD20 (rituximab).

Finora, le prove di efficacia nell'ERA, basate sull'evidenza, sono disponibili solo per gli anti-TNF- $\alpha$ .

Il primo anti-TNF- $\alpha$  commercializzato è stato infliximab. Nello studio denominato ASPIRE (*Active-controlled Study of Patients receiving Infliximab for the treatment of Rheumatoid arthritis of Early onset*), sono stati confrontati il trattamento combinato infliximab-MTX e quello con il solo MTX<sup>7</sup>; i risultati hanno dimostrato che nei pazienti con ERA attiva l'associazione di MTX e infliximab assicura maggiori benefici clinici, radiologici e funzionali rispetto al MTX in monoterapia. Un recente studio denominato BeSt (*Behandel Strategieën*), nel quale sono stati confrontati gli outcome clinici e radiologici di quattro differenti strategie terapeutiche con farmaci vecchi e nuovi, ha sostanzialmente confermato i risultati dell'ASPIRE<sup>8</sup>.

Il secondo anti-TNF- $\alpha$  commercializzato è stato etanercept, valutato nell'AR precoce in due differenti studi, denominati rispettivamente ERA e TEMPO<sup>9,10</sup>. Lo studio ERA (*Early Rheumatoid Arthritis*), giunto oggi al nono anno di estensione, ha valutato l'efficacia di etanercept e di MTX, entrambi in monoterapia, e ha dimostrato la significativa superiorità del primo rispetto al secondo in termini di attività di malattia, progressione radiografica e qualità di vita (Tab. IV). Lo studio TEMPO (*Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes*) ha confrontato

**TABELLA IV**  
**Studio ERA: conclusioni.**

• Etanercept è efficace e sicuro quale trattamento continuativo, a lungo termine, dell'artrite reumatoide di recente insorgenza
• Un consistente miglioramento degli indici di attività di malattia, del danno radiografico e della qualità di vita è stato osservato durante nove anni di trattamento continuativo
• Etanercept ha dimostrato un eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza durante nove anni di trattamento continuativo

etanercept e MTX isolatamente e in combinazione dimostrando, sotto i profili clinico e funzionale, a) la superiorità della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia e b) la superiorità della monoterapia con etanercept rispetto a quella con MTX.

L'anti-TNF- $\alpha$  di più recente commercializzazione è adalimumab che, nello studio denominato PREMIER, ha dimostrato come la sua combinazione con MTX risultasse superiore rispetto al MTX in monoterapia sia per quel che riguarda i parametri clinici, sia per quel che concerne il danno radiografico<sup>11</sup>.

Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio COMET (*COmbination of Methotrexate and ETanercept in active early rheumatoid arthritis*), il primo trial eseguito su pazienti affetti da ERA con endpoint primario rappresentato dalla remissione clinica<sup>12</sup>. In tale studio la combinazione etanercept-MTX è risultata superiore al MTX impiegato da solo. Infatti, dopo un anno di terapia, il 50% dei casi trattati con la combinazione etanercept-MTX era in remissione, mentre nel gruppo in monoterapia con MTX la percentuale dei soggetti in remissione era pari al 28% ( $p < 0,001$ ). Lo studio COMET, inoltre, ha confermato i precedenti dati circa la sicurezza d'impiego di etanercept.

## Criteri di cooperazione tra territorio e centri reumatologici di riferimento

L'ERA deve essere considerata un'emergenza medica e, pertanto, deve essere prontamente individuata.

La comunicazione e l'integrazione funzionale tra il Medico di Medicina Generale (MMG) che opera nel territorio, da una parte, e il CRR dello stesso territorio, dall'altra, sono essenziali in tutti i momenti dell'itinerario assistenziale che deve percorrere chi è affetto da AR in generale e da ERA in particolare.

Tuttavia, la collaborazione tra i due poli risulta fondamentale in due circostanze critiche:

1. al momento della prima osservazione del paziente, per l'identificazione, da parte del MMG, dei soggetti a rischio di evoluzione sfavorevole;
2. per il follow-up dei pazienti per i quali, presso il CRR, è stato deciso il trattamento con farmaci di fondo tradizionali e con farmaci biologici, essendo per entrambi richiesto un monitoraggio continuo ai fini della sicurezza.

La collaborazione tra i due poli permette così di individuare quei casi per i quali sono necessari un più approfondito inquadramento diagnostico, una valutazione della potenziale aggressività della malattia e la verifica dei criteri di eleggibilità a un trattamento con farmaci biologici.

In questo contesto operativo risulta cruciale l'individuazione tempestiva, mediante la ricerca dei *red flags* (Fig. 1), dei pazienti con un'artrite sospetta per essere una ERA. Questa, se non indivi-

duata prontamente o non trattata appropriatamente, determina un importante danno funzionale e una significativa perdita della capacità lavorativa, con rilevanti e sfavorevoli ripercussioni sul piano sociale ed economico.

Per contro, un rapporto costante e costruttivo tra il MMG e il CRR va nella direzione dell'interesse del paziente e del controllo più efficace della sua malattia.

Un importante sostegno a questa affermazione viene dallo studio TICORA (*Tight COntrol of Rheumatoid Arthritis*), il quale ha evidenziato come una strategia di controllo ambulatoriale basata su un rapporto intensivo MMG-paziente-CRR produca effetti favorevoli sull'attività di malattia, sulla progressione radiografica, sulla funzionalità fisica e sulla qualità di vita<sup>13</sup>.

## Conclusione

Le strategie terapeutiche finalizzate a rallentare o arrestare l'ERA mediante l'inibizione di molecole, come il TNF- $\alpha$ , coinvolte nella realizzazione del tipico danno osteoarticolare, risultano essenziali per evitare la disabilità funzionale causata dalla malattia.

La disponibilità dei farmaci biologici in grado di prevenire, arrestare e modificare gli effetti lesivi dell'AR, quando impiegati tempestivamente, rende sempre più necessario e obbligatorio un accertamento precoce della malattia e un comportamento terapeutico in linea con le evidenze provenienti dai grandi trial clinici.

Per poter attuare prontamente strategie terapeutiche efficaci risulta fondamentale la collaborazione tra il MMG (territorio) e lo specialista reumatologo del CRR dello stesso territorio.

È assolutamente necessario che, in presenza di sintomi suggestivi di AR, quali la persistente tumefazione di una o più articolazioni, la dolorabilità delle stesse, la rigidità mattutina e l'eventuale presenza di segni sistemici, il MMG indaghi più a fondo sul caso mediante indagini laboratoristiche e strumentali idonee a svelare un'artropatia infiammatoria. In caso di riscontri positivi occorre consigliare una visita reumatologica presso un CRR con il quale cogestire il caso.

## Bibliografia

- Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. *Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time*. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.
- 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.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P. *Artrite reumatoide all'esordio*. *Reumatismo* 2007;59:100-17.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. *Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide*. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
- Ates A, Karaaslan Y, Aksaray S. *Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis*. *Clin Rheumatol* 2007;26:499-504.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. *EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for the International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT)*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. *Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. *Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
- Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. *Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol* 2005;32:1232-42.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al.; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. *Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial*. *Lancet* 2004;363:675-81.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. *The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment*. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
- Emery P, Breedveld F, Hall S, Durez P, Pedersen R, Robertson D, et al. *Remission rates in subjects with active early rheumatoid arthritis – 1 year results of the COMET trial: combination of methotrexate and etanercept in active early rheumatoid arthritis*. ACR Concurrent Abstract Section. Presentation number L17. ACR/ARHP 2007 Scientific meeting. Boston, November 6-11, 2007.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. *Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial*. *Lancet* 2004;364:263-9.

## KEY MESSAGES

- L'artrite reumatoide di recente insorgenza o *Early Rheumatoid Arthritis* (ERA) è un'emergenza medica da individuare e trattare tempestivamente
- Ai fini della diagnosi precoce risultano utili alcuni segni e sintomi di allarme: tumefazione di  $\geq 3$  articolazioni per più di 6 settimane, interessamento di MCF e/o MTF, rigidità mattutina  $\geq 30$  minuti
- Le recenti linee guida sulla gestione dell'ERA (2007) sono un valido strumento operativo
- I farmaci biologici inibitori del TNF- $\alpha$  si configurano come strumenti particolarmente idonei a controllare adeguatamente la malattia sin dalle prime fasi, specie nei casi a rischio di progressione
- Per un controllo efficace della malattia e della terapia è essenziale la costante cooperazione tra il Medico di Medicina Generale e il Centro Reumatologico di Riferimento nel territorio