

# **Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide dell'adulto**

**Linee guida terapeutiche**



# Artrite reumatoide



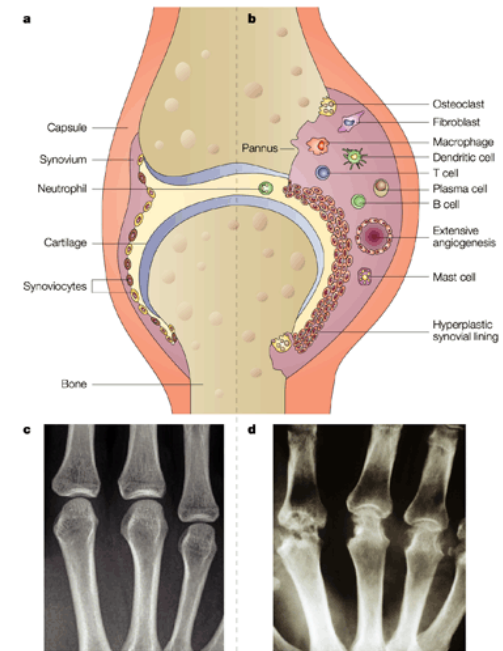
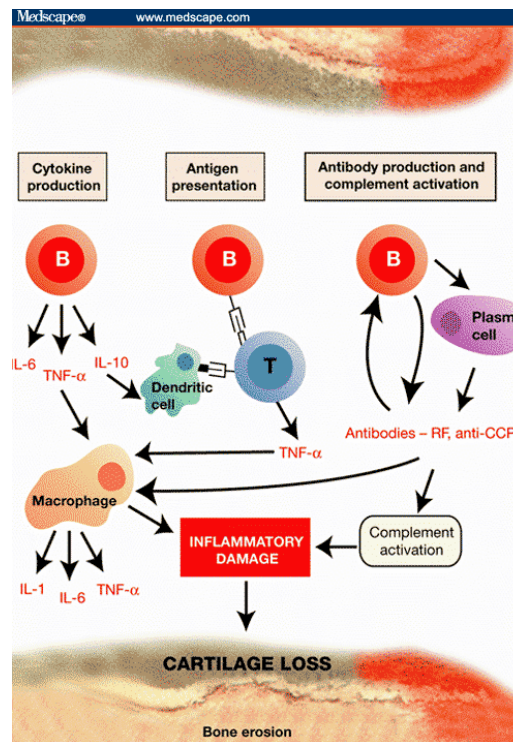
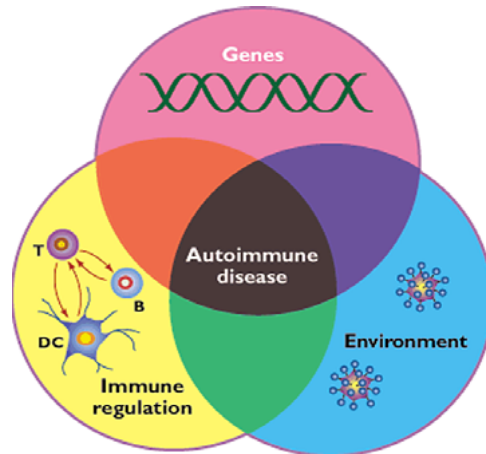
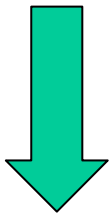
- **Diffusa in tutto il mondo** (*clima, razza, etc*)
- **Prevalenza: 0.4 %  $\Rightarrow$  0,8 %**
- **Rapporto uomo/donna: 1:2  $\Rightarrow$  1:4**
- **Età insorgenza: 40-60 anni** (*esistono varianti giovanili*)
- **Peggioramento della Quality of Life**
- **Outcome altamente invalidante** (*50% abbandona il lavoro entro 10 anni*)
- **Aspettativa di vita ridotta** (*2-5 anni*)



# Regione Emilia- Romagna

## Esenzione per malattie reumatiche sistemiche (anno 2007)

Patologia / Az. USL	Artrite Reumatoide Cod 006	Malattia di Sjogren Cod 030	Lupus eritematoso sistemico Cod 028	Sclerosi sistemica (progressiva) Cod 047	Psoriasi artropatica [...] Cod 045	Spondilite anchilosante Cod 054	Morbo di Paget Cod 037	Totale / Territorio
PC	680	63	113	49	260	25	65	1255
PR	1.115	167	165	48	1.025	68	38	2626
RE	1.265	258	167	96	528	115	68	2497
MO	993	423	324	227	535	110	124	2736
BO	1.476 [*]	272	335	219	997	209	136	3644
IMOLA	213	56	55	35	121	26	21	527
FE	963	543	74 [**]	192	516	75	58	2421
RA	669	256	239	114	245	91	75	1689
FO	382	193	108	62	306	50	33	1134
CESENA	344	93	124	56	127	46	15	805
RN	574	98	153	43	577	46	21	1512
<b>TOTALE</b>	<b>8.674</b>	<b>2.422</b>	<b>1.857</b>	<b>1.141</b>	<b>5.237</b>	<b>861</b>	<b>654</b>	<b>20.946</b>



Nature Reviews | Drug Discovery



**Rheumatoid  
Arthritis**

**“ a bad disease ”**

# Artrite reumatoide

malattia curabile, ma non (*ancora*) guaribile

- **Farmaci sintomatici:** *anti-infiammatori e analgesici*
- **Farmaci di fondo** o **DMARDs** (**D**isease **M**odifying **A**nti **R**heumatic **D**rugs): *antimalarici, salazopirina, sali d'oro, ciclosporina, MTX, leflunomide, farmaci bio(tecno)logici,.....*

# I farmaci di fondo: piccole molecole

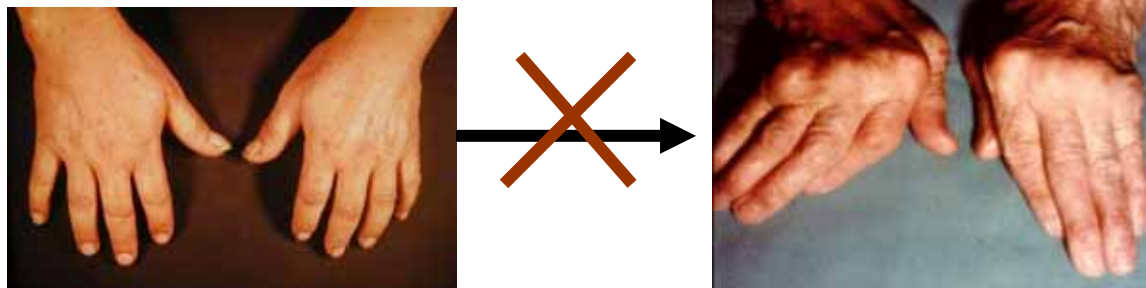
- **Metotrexate** ⇒ “anchor drug”
- **Leflunomide**
- **Antimalarici**
- **Salazopirina**
- **Ciclosporina**
- **Sali d'oro i.m.**

# Strategie terapeutiche

## Le novità “evidence based”

- Il danno articolare è un evento **precoce**
- Ritardare anche di poco l’inserimento di un **farmaco di fondo** peggiora l’esito
- Un **trattamento precoce aggressivo** rallenta l’evoluzione
- Un **monitoraggio stretto** per gli opportuni aggiustamenti terapeutici migliora l’outcome

Fase iniziale  $\Rightarrow$  “a window of opportunity”



# Linee guida

- Con rare eccezioni *tutti i pazienti con AR* sono candidati ad una terapia di fondo
- Il trattamento dovrebbe essere iniziato *il più precocemente possibile* non aspettare più di 3 mesi dalla diagnosi (*timing is critical !*)
- I farmaci di fondo più efficaci dovrebbero essere *usati per primi*

# Strategie terapeutiche: i rischi

“non si nuoce solamente trattando una malattia, ma anche *non trattando* o trattando *in maniera inadeguata*”

“The concept of waiting for Rx damage before initiating a DMARD was clearly flawed and *equivalent to waiting to treat cancer until metastases were everywhere*”

*Bensen WJ et al. - J Rheumatol 1997*

# Artrite reumatoide

⇒ *Nuove strategie terapeutiche*

⇒ *Nuovi farmaci*

# Quesito 1

Cosa si intende per “*early reumatoid arthritis*” e per *artrite reumatoide aggressiva*?

Cosa si intende per *erosione articolare* e *come si identifica* tale lesione?

Come definire il *grado di attività* dell’ AR?

Quali sono i *fattori prognostici* di gravità della malattia?



**Early rheumatoid arthritis**  $\Rightarrow$  entro **6 mesi** dalla comparsa.

**AR aggressiva**  $\Rightarrow$  se è presente almeno una **erosione** articolare e/o è presente una **elevata attività** di malattia (DAS 28 > 5.1).

## **Erosione** ⇒ **Interruzione focale della corticale ossea**

**Rx convenzionale** + diffuso, economico, familiarità con la metodica

– poco sensibile, tardiva, non informativa sulla sinovite

**RMN** + informativa su sinovite e osso

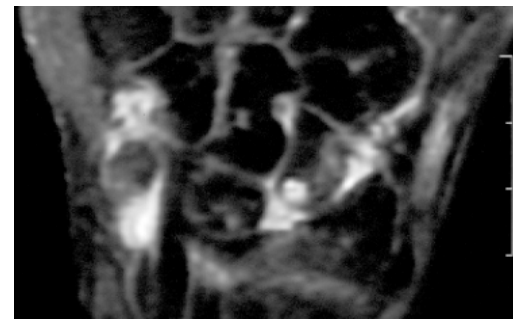
- costi elevati, incertezze interpretative

**Eco power-doppler** + informativa su sinovite, economico

- operatore e macchina dipendente.

Il panel ribadisce che tutte le metodiche diagnostiche sono comunque utili, ma l'**ecografia** è più sensibile.

**La presenza di erosioni (a prescindere dalla tecnica impiegata per la diagnosi) è un importante indice di aggressività.**



# Grado di attività dell' artrite reumatoide

Si raccomanda l'uso del **DAS 28 (Disease Activity Score)**. (DAS 44 se la malattia sia predominante negli arti inferiori )

Per il grado di attività si propongono i seguenti valori di **DAS28**:

- **Remissione**  $\Rightarrow$  **DAS28 < 2,6**
- Bassa attività (low disease activity)  $\Rightarrow$  **DAS28  $\leq$  3,2**
- Moderata attività  $\Rightarrow$  **DAS28 > 3.2  $\leq$  5.1**
- **Elevata attività**  $\Rightarrow$  **DAS28 > 5.1**

Il calcolo del DAS dovrebbe essere eseguito almeno in 2 occasioni a distanza di 1 mese.

## Available sets of criteria for remission using numerical (continuous) indices

• **DAS** (*Ritchie, 44 SJC, GH, ESR/CRP*) **DAS < 1.6**

• **DAS 28** (*28 SJC, 28 TJC, GH, ESR/CRP*) **DAS28 < 2.6**

• **SDAI** (*28 SJC + 28 TJC + PGA + EGA + CRP*) **SDAI ≤ 3.3**

• **CDAI** (*28 SJC + 28 TJC + PGA + EGA*) **CDAI ≤ 2.8**

*S = Simplified*

*C = Clinical*

# Principali fattori prognostici negativi

- **AR attiva** con elevato numero di articolazioni tumefatte e dolenti
- presenza di **erosioni** o comunque di progressione radiologica
- livelli elevati di **fattore reumatoide**, e/o presenza di anticorpi anti peptidi citrullinati
- **HAQ** score elevato
- presenza di **malattia extra-articolare**

## Quesito 2

**Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?**

# Obiettivo del trattamento

⇒ è la **remissione** o almeno il raggiungimento di uno stato di **minimal disease activity** (MDA) e la **mancata progressione radiologica** della malattia.

In particolare ci si propone:

- il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.)
- la riduzione dell'attività di malattia (controllo degli indici di flogosi)
- il miglioramento della funzione motoria
- un **rallentamento o arresto del danno osteo-articolare**
- la prevenzione della disabilità

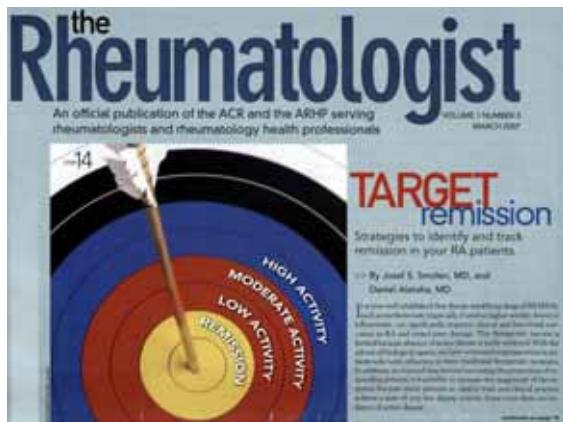
**Nell'early rheumatoid arthritis l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione o almeno uno stato di MDA.**

Nelle forme **long-standing** l'obiettivo del MDA può non essere raggiungibile.

**“At this time remission is appropriately regarded as an attainable goal for many patients”**

**Growing awareness that:**

- *More powerful therapies with newer DMARDs and biologics are available*
- *Early aggressive treatment may prevent joint damage*
- *The traditional goals are unsatisfactory: improvement vs remission*



*Pincus T et al – Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 591*

*Smolen J et al – Ann Rheum Dis 2004; 63: 221*

*Wolfe F et al – Arthritis Care Res 2007; 57: 935*

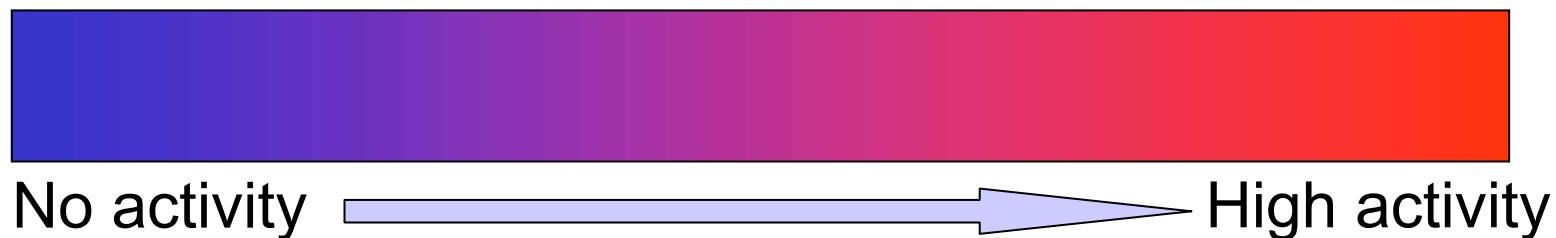
*Burmester GR et al - Arthritis Care Res 2008; 59: 32*

# Defining remission in rheumatoid arthritis: what is it ?

*HE Paulus, J Rheumatol 2004; 31: 1-4*

⇒ “the **absence** of discernable disease activity during a specific **period of time** (*sustained remission* vs *remission at an individual point*)”

⇒ “disease activity is a **continuum** with remission, a state at the end (*or as close as possible*) of it”



# To be in remission or not: is that the question ?

*Van Riel PLCM, Fransen J – Ann Rheum Dis 2005; 64:1389-90*

**Absence of a “single gold standard” to measure remission**

Remission is a **multi-dimensional status** concerning :

- *Signs and symptoms of inflammation*
- *Functional impairment*
- *Structural damage*

***Structural damage* and *physical function* must be included in the next remission criteria**

# Low (minimal) disease activity

*Wells GA J. Rheumatol 2003*

*“a state deemed as an useful target by both the **physician** and **patient** given current **treatment possibilities and limitations**”*

- **What is the risk to completely switch off disease activity ? (i.e. iatrogenic side effects)**
- **Many patients may prefer a 70 – 90 % response with lower risk of side effects rather a 100 % response (*patient preference is a vital component of any therapeutic program*)**

# **Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition (*Wells GA et al, 2005*)**

## **Core set WHO/ILAR 5 su 7 items**

- Pain (0-10)  $\leq 2$**
- SJC (0-28)  $\leq 1$**
- TJC (0-28)  $\leq 1$**
- HAQ (0-3)  $\leq 0.5$**
- PhGA (0-10)  $\leq 1.5$**
- PtGA (0-10)  $\leq 2$**
- ESR  $\leq 20$**

# Valutazione del risultato

## Criteria EULAR:

- “**non risposta**”  $\Rightarrow$  un decremento del **DAS**  $\leq 0,6$ ;
- “**risposta moderata**”: per  $\text{DAS28} \leq 5,1 \Rightarrow$  un decremento del **DAS**  $> 0,6$  e  $\leq 1,2$ ;  
per  $\text{DAS28} > 5,1 \Rightarrow$  un decremento di **DAS28**  $> 1,2$ .

## “Non risposta” (Linee guida Francesi) anche se:

1. una “**risposta non stabile**”: dopo una iniziale risposta clinica, si manifesta un aggravamento persistente dei parametri di attività, osservata in 2 visite eseguite con un intervallo da 1 a 3 mesi.
2. **impossibilità di ridurre/sospendere la terapia corticosteroidica** di mantenimento a dosaggi tali da rendere accettabile il rapporto beneficio/rischio della terapia.
- 3.. **efficacia insufficiente sul danno osteo-articolare**. Entro 6 mesi dall'inizio del trattamento si osserva una progressione delle lesioni esistenti o la comparsa di nuove lesioni (in particolare erosioni o riduzione della rima articolare).

## Quesito 3

Quando **iniziare** un trattamento con farmaci anti-TNF alfa?

# Anti- TNF alfa

⇒ devono essere riservati ai **pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs**

⇒ fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'inflammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteoarticolari e cioè:

- **methotrexate (MTX)**

- **leflunomide**

- sulfasalazina

- ciclosporina

- sali d'oro iniettabili

# Anti- TNF alfa

⇒ in presenza di **entrambe** le seguenti condizioni:

1. **fallimento di almeno un trattamento con un DMARDs di 1° scelta** (MTX , leflunomide) somministrato da solo o in associazione, assunto per almeno 3-6 mesi alle dosi terapeutiche massime tollerate.

In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro DMARDs (*sulfasalazina, ciclosporina, sali d'oro i.m.*) l'utilizzo dell'anti TNF è giustificato **solo dopo** aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX e/o leflunomide, se non controindicati.

2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:

- **AR in fase attiva:** [DAS28 >5.1 o DAS28 >3.2 + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.

- **danno strutturale progressivo:** la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari fra una valutazione e la successiva.

## Anti- TNF alfa

⇒ In casi **altamente selezionati** (*early rheumatoid arthritis con DAS > 5,1 e presenza di fattori prognostici negativi*) il trattamento con anti TNF alfa potrà essere prescritto quale **prima scelta**.

# Raccomandazione

“La prescrizione di un trattamento con anti-TNF alfa deve essere effettuata all'interno di una struttura reumatologica ospedaliero/universitaria con **esperienza consolidata** sulla patologia e sull'uso dei farmaci biologici. “

*NICE 2007*

# Indicatori per il monitoraggio delle raccomandazioni

- **Documentazione adeguata:** grado di risposta, dati clinici, strumentali (erosioni) e laboratoristici, fattori prognostici negativi, eventi avversi, motivazioni dell'eventuale switch
- **Valutazione periodica** di efficacia del trattamento
- DAS 28 ogni 3 mesi
- HAQ ogni 6 mesi
- Danno strutturale ogni 6-12 mesi/ 12-24 mesi
- Eventi avversi
- Dati statistici: percentuale di pazienti responsivi e non, percentuale di forme early, etc

# Verifiche

La documentazione ambulatoriale dovrà essere oggetto di **verifiche campionarie**, da parte delle Direzioni Sanitarie (> 20% dei trattati).

Le **Direzioni sanitarie** dovranno inoltre favorire audit periodici (semestrali) tra i medici prescrittori.

I **Centri** dovranno disporre di un proprio **sistema di rilevazione** e riportare annualmente il totale dei pazienti seguiti e trattati con i vari farmaci disponibili, inclusi anche i pazienti che provengono da altra regione