

LINEE DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE INTEGRATA DELLE POLIARTRITI CRONICHE

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Il presente documento è stato condiviso da 23 Centri/Ambulatori strutturati di Reumatologia della Regione Lombardia, su proposta del Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT)¹ per la Reumatologia, costituito presso la Direzione Generale Sanità-Regione Lombardia.

In questa premessa, vengono sintetizzate, con riferimenti bibliografici, le principali evidenze sull'impatto dell'Artrite Reumatoide (AR) sulla salute del paziente.

Il documento si compone dei seguenti 8 allegati.

Allegato 1: elenco delle malattie reumatiche.

Allegato 2: flow-chart, soprattutto per la fase di esordio della malattia, di un percorso integrato Reumatologo/Medico di Medicina Generale, finalizzato alla diagnosi precoce e alla individuazione delle forme più aggressive.

Allegato 3: elenco dei segnali d'allarme per l'invio precoce del paziente al reumatologo.

Allegato 4: principali patologie che rientrano nella diagnosi differenziale dell'AR.

Allegato 5: elenco degli accertamenti laboratoristico-strumentali di primo e di secondo livello per la diagnosi e la definizione di aggressività di malattia .

Allegato 6: elenco dei parametri clinimetrici per la valutazione del paziente e della risposta alla terapia.

Allegato 7: flow-chart di percorso terapeutico che tenga conto della necessità di una terapia aggressiva, finalizzata alla induzione e consolidamento della remissione, nel rispetto di criteri di efficacia, economicità ed *evidence based*.

Allegato 8: elenco dei farmaci impiegati per la terapia dell'AR.

¹ Componenti del Gruppo Tecnico di approfondimento: Maria Grazia Pisu (associazione AIOMAR), Bianca Canesi (AO Ospedale Niguarda Cà Granda), Giuseppe Rossi (AO Lodi), Giulio Corgatelli (MMG), Flavio Fantini (AO G. Pini di Milano), Carlo Nicora (AO Ospedale Niguarda Cà Granda), Roberto Gorla (Ao Spedali Civili di Brescia) Piercarlo Sarzi Puttini (AO Sacco di Milano), Carlomaurizio Montecucco (Fondazione IRCCS San Matteo di Pavia), Fulvio Lonati (ASL di Brescia), Magda Scarpellini (AO Legnano), Ida Fortino, Camilla Vezzoli e Roberta Veneri (Direzione Generale Sanità-RI).

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO DELL'ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO.

La Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria ad eziologia non definita, caratterizzata da una artrite simmetrica erosiva e, talora, da coinvolgimento extra-articolare. E' caratterizzata da un decorso cronico, con evoluzione non prevedibile, che, in molti soggetti conduce ad una progressiva distruzione delle articolazioni, con deformità e perdita della normale funzione, ad invalidità ed anche ad una riduzione della aspettativa di vita.

1. Harris ED Jr Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N Eng J Med 1990; 322: 1277-1289
2. Wolfe F, Zvillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41: 1072-82
3. Pincus T. Rheumatoid arthritis: a medical emergency? Scand J Rheumatol Suppl 1994; 100: 21-30
4. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1996; 44: 13-22

L'artrite reumatoide (AR) può indurre, in un elevato numero di casi, distruzione articolare progressiva. Il danno anatomico articolare, rilevabile radiograficamente, si instaura precocemente, fin dall'esordio.

1. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1977; 36: 71-73.
2. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol 1989; 16: 585-591.
3. Kaarela K, Kautiainen H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24: 1285-7.
4. Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Graudal HK. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long-term prospective study of 109 patients. Arthritis Rheum 1998; 41: 1470-1480.
5. 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

L'artrite reumatoide (AR) può indurre disabilità e riduzione dell'aspettativa di vita.

La terapia precoce aggressiva con farmaci anti-reumatici convenzionali (DMARDs) può ripristinare una normale aspettativa di vita.

1. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol 1998; 25: 1072-7
2. Kroot EJ, von Leuven MA, von Rijwijk MN, Prevoo MLL, Van't Hof MA, van de Putte LBA et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. Ann Rheum Dis 2000; 59:954-8

I costi dell'AR sono proporzionali al grado di disabilità.

1. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000; 39: 28-33.
2. Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology* 1999; 38: 1138-41
3. Yelin E, Wanke LE. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1209-18
4. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequence of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 347-56
5. Montanelli R, Gerzeli S, Vichi C "I costi sociali della Artrite Reumatoide" Rapporto di ricerca. CeRGAS, Università Bocconi, Ottobre 1999

La terapia precoce con DMARDs può rallentare l'evoluzione del danno anatomico articolare. La terapia precoce con DMARDs può rallentare la disabilità.

1. Sokka T, Hannonen P. Utility of disease modifying antirheumatic drugs in "sawtooth" strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 618-22

La remissione rappresenta l'obiettivo fondamentale della terapia.

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.

La diagnosi precoce è fondamentale per una terapia precoce. Il paziente deve giungere allo specialista all'esordio di malattia (Flow-chart)

1. 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;61:290-297

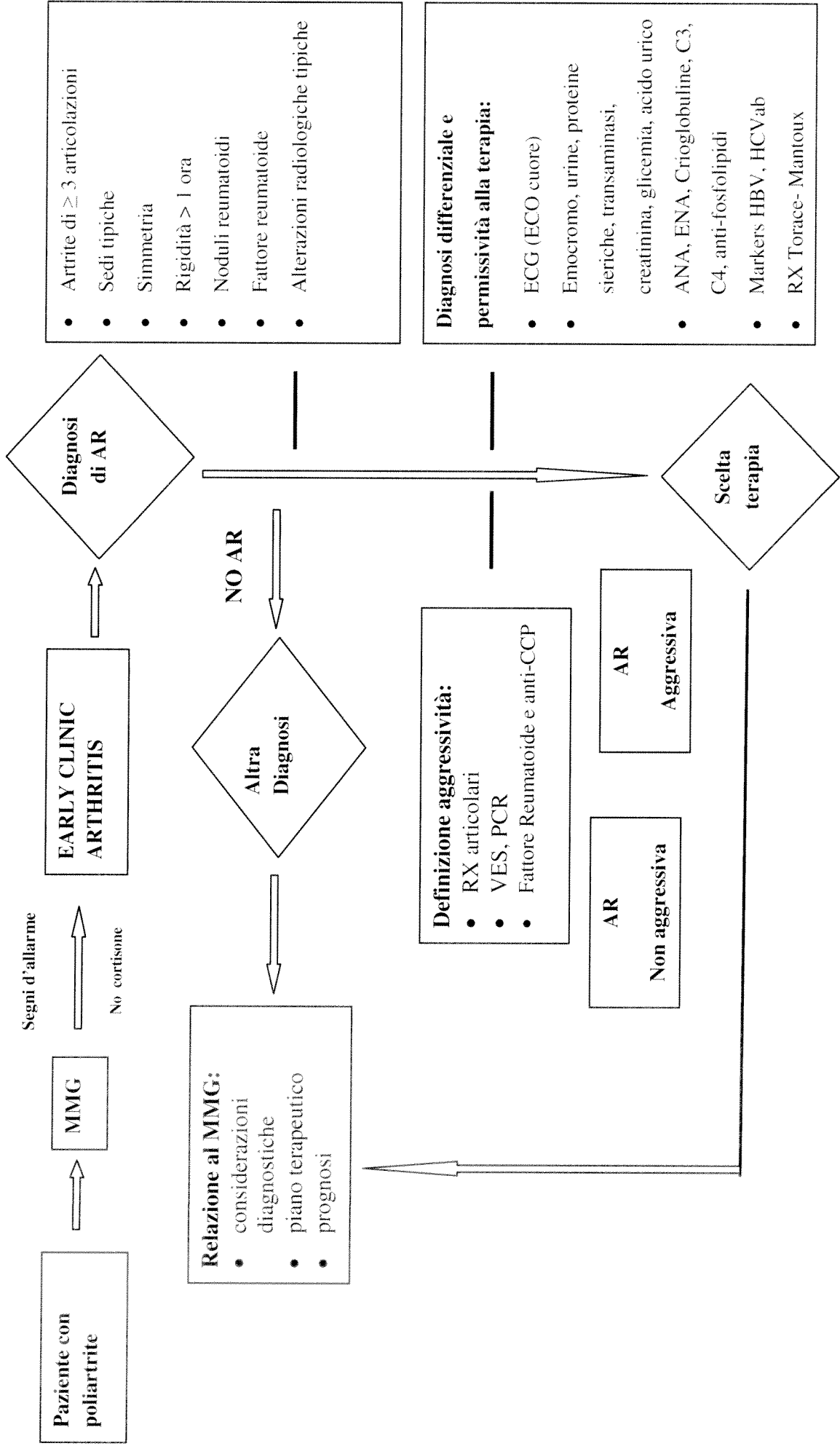
La diagnosi precoce di AR non è facile e i criteri diagnostici convenzionali sono poco sensibili e specifici. Il reumatologo ha la necessaria competenza.

1. 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: 315-324
2. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15:49-66.

MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE CRONICHE

- POLIARTRITI (~ 1% popolazione)
 - Artrite Reumatoide e forme dell'anziano (Polimialgia Reumatica)
 - Artrite Psoriasica
 - Spondiliti (Anchilosante e indifferenziate)
 - Artriti Enteropatiche
 - Artriti post infettive
 - Artrite Idiopatica giovanile

- CONNETTIVITI SISTEMICHE E MALATTIE RARE (<0.5% popolazione)
 - Lupus Eritematoso Sistemico
 - Sclerosi Sistemica
 - Sindrome di Sjogren
 - Connettivite mista
 - Sindrome da anti-fosfolipidi
 - Connettivite indifferenziata
 - Vasculiti



SEGNALI D'ALLARME GENERALI PER L'INVIO AL REUMATOLOGO

- POLIARTRITI (sintomi persistenti per almeno 4 settimane)
 - Poliartralgia - rigidità prolungata e tumefazione articolare
 - Versamento articolare non traumatico
 - Rachialgia notturna persistente che migliora con il movimento
 - Psoriasi e entesite/artrite
 - Artralgie e uveite
 - Marcata astenia e dolore dei cingoli

- CONNETTIVITI SISTEMICHE E MALATTIE RARE
 - Artralgie e ipolacrimia
 - Fenomeno di Raynaud
 - Poliabortività
 - Febbre e artralgie (senza evidente infezione)
 - Porpora e artralgie

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA AR PRECOCE

Artriti virali	Es. parvovirus, rosolia
Artriti Reattive	Es. post-infettive
Spondiloartriti sieronegative	Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante, Artriti Enteropatiche
Connettiviti	Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerodermia
Polimialgia Reumatica	
Gotta poliarticolare	
Fibromialgia	
Altre condizioni determinanti artropatie	Sarcoidosi, malattie della tiroide, Emocromatosi, sindromi para-neoplastiche
Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P How do you diagnose rheumatoid arthritis early? Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2001; 15:49-66	

ESAMI LABORATORISTICI E STRUMENTALI

ESAMI DI PRIMO LIVELLO	ESAMI DI SECONDO LIVELLO
Emocromo con formula e piastrine	Anti Peptidi Ciclici Citrullinati
Esame urine	ANA, ENA, Crioglobuline
Elettroforesi proteine siero	C3, C4, ANCA
VES, PCR	Anti-DNA, anti-Cardiolipina
Transaminasi, μ GT, ALP	Markers HBV, HCV Ab
Creatininemia	RX distretti articolari colpiti
Glicemia	Ecografia Articolare
Acido urico	Esame del liquido sinoviale
Fattore Reumatoide	

CLINIMETRIA SPECIFICA PER ARTRITE REUMATOIDE

- la conta del numero di articolazioni dolenti
- la conta del numero di articolazioni tumefatte
- la misurazione della VES o della PCR
- la determinazione della disabilità funzionale mediante l'impiego dell'“Health Assessment Questionnaire” (HAQ)
- il rilievo del grado di dolore riferito dal paziente espresso su scala visuo-analogica (VAS dolore)
- il giudizio del medico sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS medico)
- il giudizio del paziente sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS paziente)

DAS

- 1 Van der Heijde DMFM, van't Hof M, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579–81.
- 2 van Gestel AM et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996 ;39 :34–40

DAS 28

- 3 Prevoo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–48
- 4 Anke M. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. 1998; 41, 10: 1845-50

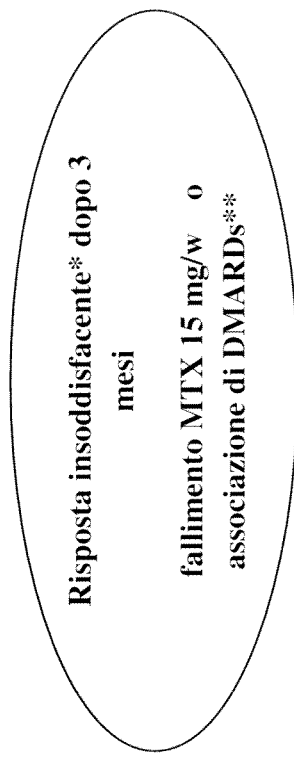
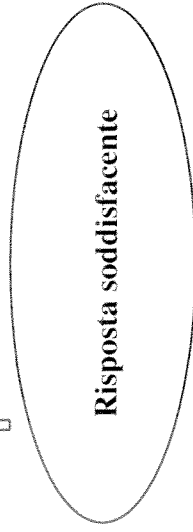
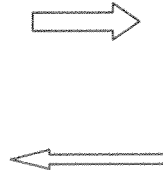
Diagnosi confermata di AR all'esordio
Definizione della attività di malattia (DAS)
Definizione di aggressività (prognosi)



Inizio terapia
Educazione del paziente
DMARDs (eventuale steroids e/o FANS)
FKT o terapia occupazionale



Monitoraggio periodico della risposta



Biologici anti-TNF



RITUXIMAB

ABATACEP

*DAS \geq 2.4 o DAS28 \geq 3.2 se early; DAS $>$ 3.7 se evoluta

**Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

FARMACI PER L'ARTRITE REUMATOIDE (AR):

- Farmaci sintomatici:

Cox2 inibitori

FANS tradizionali + protezione gastrica

Corticosteroidi (e.g. Prednisone 5 mg/die)

- Farmaci anti-reumatici:

Methotrexate (MTX) (10 – 20 mg/settimana) + Folina 10 mg/settimana

Possibile associazione con Idrossiclorochina 300 mg/die o con Ciclosporina 3 mg/Kg/die

Se non possibile MTX: Leflunomide 20 mg/die o Salazopirina 2 gr/die

➤ IN CASO DI NON RISPOSTA AI FARMACI ANTI-REUMATICI, VALUTATA DOPO 3 – 6 MESI:

- Farmaci biologici anti-TNF

Infliximab 3-5 mg/Kg/infusione; Adalimumab 40 mg/2settimane; Etanercept 50 mg/settimana

In caso di desiderio di gravidanza:

Idrossiclorochina o Ciclosporina-A o farmaci biologici anti TNF (fino al concepimento, se AR attiva).

➤ In caso di non risposta ai biologici anti TNF:

- Abatacept o Rituximab secondo i protocolli indicati.