

## ARTRITE REUMATOIDE: IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI E TERAPIA PRECOCE

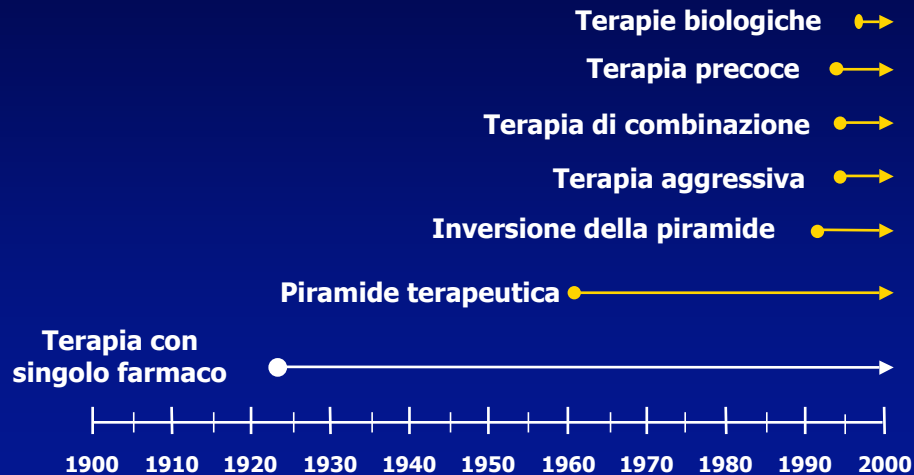
*IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LO SPECIALISTA REUMATOLOGO  
PER LA GESTIONE PARITETICA INTEGRATA DEL MALATO*

Dr Roberto Gorla  
Reumatologia – Spedali Civili Brescia



*Costruire e diffondere un percorso che faciliti la diagnosi precoce dell'artrite reumatoide per non perdere l'opportunità di modificare, attraverso un intervento terapeutico tempestivo e aggressivo, l'evoluzione invalidante di questa malattia. Dalla stretta collaborazione tra il medico di medicina generale (MMG) e lo specialista reumatologo, nel rispetto dei reciproci ruoli, dipende la realizzazione di questa opportunità per il malato.*

## AR: Evoluzione dell'approccio terapeutico



Courtesy Roy Fleischmann MD

**PREFAZIONE.** In poco meno di 10 anni è profondamente mutato l'atteggiamento terapeutico dell'AR. L'acquisita coscienza della gravità della malattia ha modificato il precedente approccio attendistico che prevedeva di iniziare la terapia con farmaci antireumatici in fasi estremamente avanzate di malattia. Oggi si sa che una terapia precoce ed aggressiva può determinare un significativo ritardo del danno anatomico articolare. Un maggiore numero di farmaci anti-reumatici è oggi disponibile, anche per un impiego d'associazione nei casi più resistenti. L'immissione in commercio dei farmaci biologici anti-citochine ha segnato infine una nuova era nel dominio della infiammazione sistemica dell'AR e di altre poliartriti croniche.

# ARTRITE REUMATOIDE

- Malattia sistemica, infiammatoria, cronica a eziologia sconosciuta
- Patogenesi complessa, multifattoriale
- Decorso clinico fluttuante; prognosi non prevedibile
- Caratterizzata da:
  - Progressiva distruzione articolare
  - Perdita della capacità funzionale
  - Riduzione della qualità di vita
  - Riduzione della aspettativa di vita

Grassi W et al. *Eur J Radiol.* 1998;27(suppl 1):S18–S24.

- L'artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni. Tuttavia è una malattia sistemica che può colpire altri organi e tessuti. La causa dell'AR non è nota, ma si ritiene che molteplici meccanismi immunologici vengano alterati nel decorso della malattia inducendo un automantenimento della infiammazione. Negli ultimi 10 anni la ricerca scientifica ha apportato fondamentale contributo alla conoscenza dei meccanismi patogenetici di questa malattia.
- Numerosi sono i meccanismi che possono contribuire alla genesi e al mantenimento dell'AR.
- Il decorso dell'AR è variabile e difficilmente prevedibile per ogni soggetto. Tipicamente il decorso distruttivo articolare è lento, ma progressivo.
- La malattia determina progressiva distruzione articolare. Il danno riguarda sia la cartilagine che l'osso. Fin dall'inizio della malattia è possibile osservare, mediante semplici radiografie, riduzione dello spazio articolare.
- Anche i tendini e i legamenti vengono successivamente aggrediti dalla infiammazione.
- La deformazione articolare che consegue determina una perdita della capacità funzionale delle articolazioni con disabilità. Inoltre l'infiammazione sistemica determina aterosclerosi accelerata cui consegue una riduzione della durata di vita per elevata incidenza di fenomeni cerebro-cardio-vascolari (infarto del miocardio, ictus).

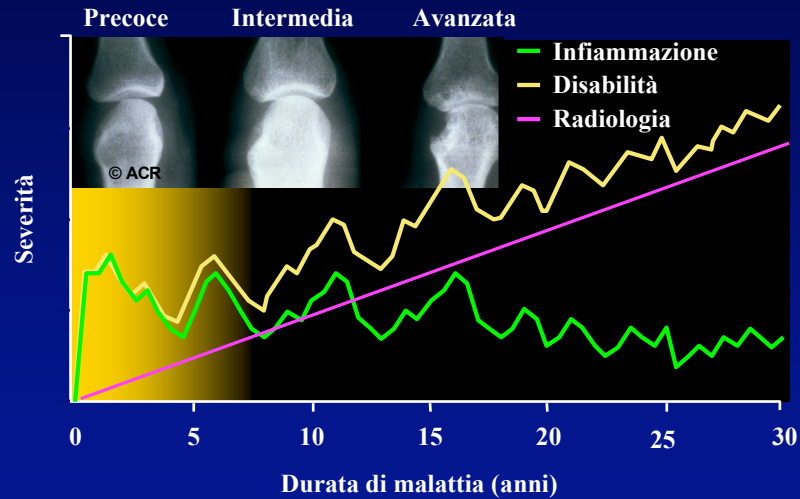
## Epidemiologia

- Prevalenza 0.5–1% della popolazione
- Incidenza annuale stimata
  - Maschi: 0.1–0.2 per 1000
  - Femmine: 0.2–0.4 per 1000
- Le donne sono colpite 2 - 3 volte più degli uomini
- Colpisce tutte le età
- Picco di incidenza tra 45 e 65 anni

Sangha O. *Rheumatology*. 2000;39(suppl 2):3–12.  
MacGregor AJ, Silman AJ. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*.  
Vol 1. 2nd ed. London, England: Mosby; 1998:2.1–2.6.

- L'AR colpisce in Italia lo 0,5% della popolazione. Oltre 300.000 persone ne sono colpite.
- La malattia colpisce in misura tre volte maggiore le donne.
- In tutto il mondo ed in ogni razza vi sono malati di AR.
- L'AR si manifesta in ogni età, anche quella infantile. Tuttavia il picco di incidenza si rileva tra i 45 e i 65 anni.

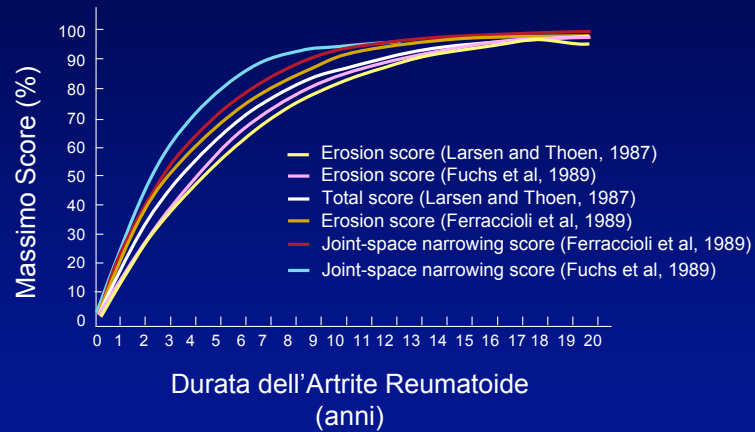
## Decorso dell'Artrite Reumatoide



Graph: Adapted from Kirwan JR. *J Rheumatol.* 2001; 28:881-886.  
Photo: Copyright © American College of Rheumatology.

- Sebbene i sintomi e i segni della infiammazione decorrano nel tempo in modo fluttuante, alternandosi spontaneamente periodi di importante infiammazione a periodi di miglioramento, il danno anatomico articolare svelabile radiologicamente, e la disabilità progrediscono inesorabilmente.
- L'erosione delle articolazioni, una volta instaurata, è permanente.

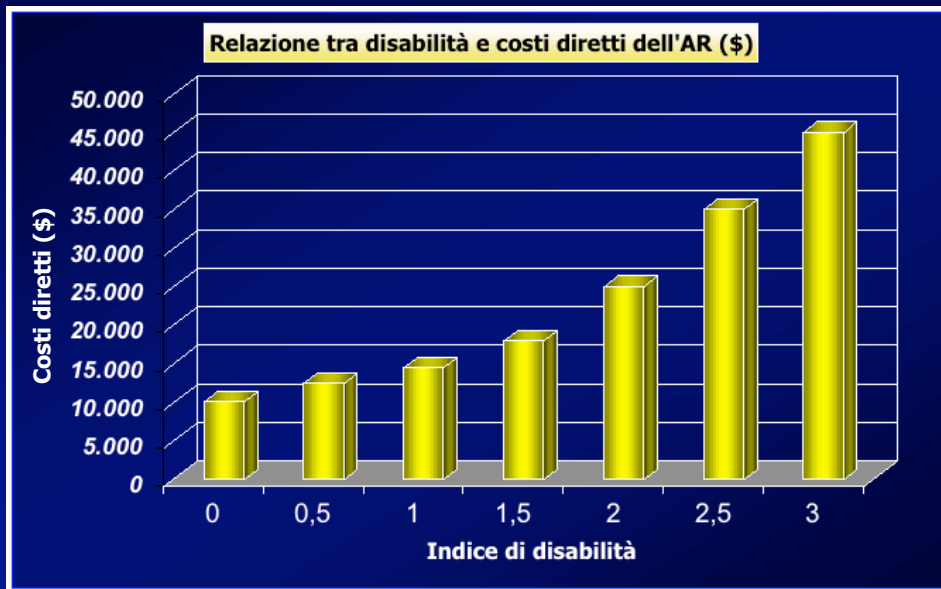
## Progressione del danno radiologico nell'AR



Fuchs HA, Pincus T, et al. *J Rheumatol* 1992;19:1655.

Tutti i parametri radiologici impiegati per rilevare il danno articolare dimostrano un'analogia progressione. Il danno si instaura con maggiore velocità nei primi anni di malattia.

## La disabilità maggior responsabile dei costi dell'AR

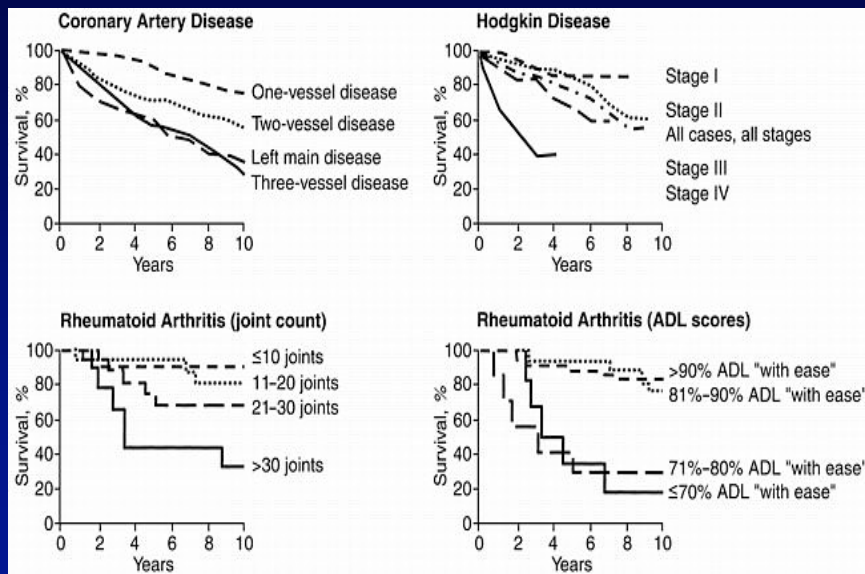


Fries JF. *Ann Rheum Dis.* 1999;58 (suppl 1):186-189

Maggiore è la disabilità, maggiore sono i costi diretti ed indiretti che la società e il paziente devono sopportare.

Il ricorso alla ospedalizzazione e alle visite mediche, il consumo di farmaci anche per i danni ad altri organi ed apparati e l'erogazione di contributi di invalidità sono maggiori nelle fasi più progredite di danno e disabilità.

## ARTRITE REUMATOIDE: SOPRAVVIVENZA



*Pincus T, Ann Intern Med, 1999*

E' stato osservato che nei malati di artrite reumatoide con maggiore compromissione della capacità funzionale la sopravvivenza è ridotta, rispetto alla popolazione generale ed è paragonabile a quella osservata in malattie comunemente considerate molto più gravi, come il linfoma di Hodgkin o nella cardiopatia ischemica cronica.



## Haq e sopravvivenza

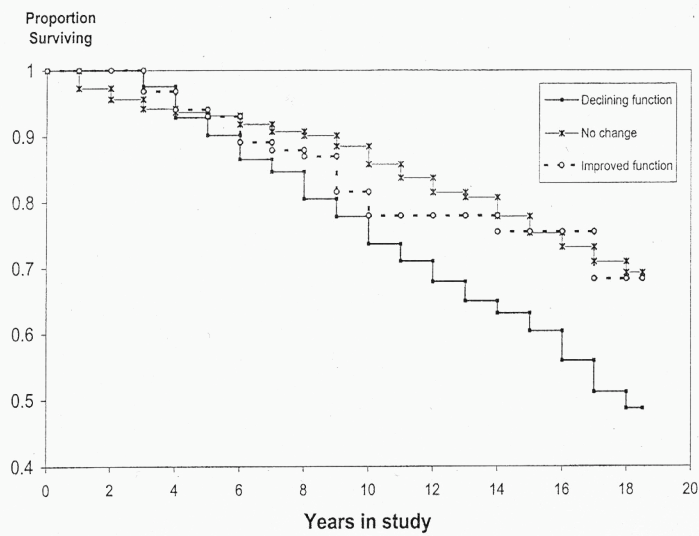


Figure 3. Survival rate among UCSF RA Panel members, by annualized change in HAQ score.

Yelin E. 2002

Il progressivo declino della capacità funzionale è correlato ad una riduzione significativa dell'aspettativa di vita nei malati di AR. Al contrario i soggetti che, per benignità della malattia o per intervento terapeutico, presentano un rallentato declino della capacità funzionale hanno una maggiore aspettativa di vita.

## Goals della terapia dell'Artrite Reumatoide

- Ridurre dolore e infiammazione
- Migliorare la funzione fisica
- Ritardare/bloccare la progressione del danno articolare
- Indurre la remissione
- Aumentare la sopravvivenza

*Primer on the Rheumatic Diseases. 12<sup>th</sup> ed. Atlanta, Ga:  
The Arthritis Foundation; 2001: 225-231.*

- Gli obiettivi principali della terapia dell'AR sono: la riduzione dei sintomi dipendenti dalla infiammazione, quali il dolore, la tumefazione articolare e la rigidità; il miglioramento/ripristino della capacità a svolgere ogni funzione; il ritardare o bloccare l'evoluzione del danno anatomico alle articolazioni. Ciò significa puntare ad un obiettivo ambizioso: la remissione (che significa guarigione di una malattia di cui non si conosce la causa che non può quindi essere eliminata). L'abolizione dell'infiammazione può ripristinare una sopravvivenza paragonabile a quella della popolazione sana.

## Il trattamento precoce migliora il decorso dell'AR

- Il trattamento precoce (entro 1-3 anni dall'esordio) con farmaci anti-reumatici (DMARDs) ritarda sensibilmente la distruzione articolare e migliora la capacità funzionale rispetto ad un trattamento tardivo
- Il trattamento molto precoce (entro 3-6 mesi dall'esordio) offre maggiori possibilità di remissione
- Instaurare un trattamento precoce prevede di definire precocemente la diagnosi

Lard LR et al. *Am J Med.* 2001;111:446-451.  
Wolfe F et al. *J Rheumatol.* 2001;28:1704-1711.

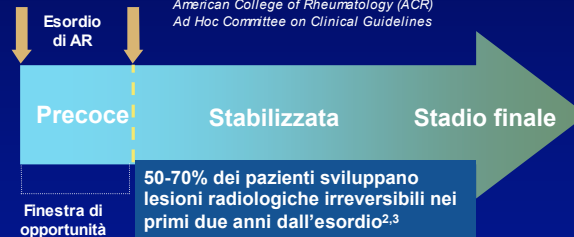
Molteplici evidenze mediche hanno evidenziato che il danno articolare è ritardato dall'inizio precoce della terapia anti-reumatica. Tanto più precoce è l'intervento terapeutico tanto più probabile è l'arresto della malattia.

La condizione indispensabile per effettuare un intervento terapeutico tempestivo è la diagnosi precoce, all'esordio dei sintomi.

## Le linee guida dell'ACR suggeriscono di iniziare molto precocemente la terapia per limitare il danno articolare

“il successo del trattamento per limitare il danno articolare e il declino funzionale richiede la diagnosi precoce e l'immediato inizio dei farmaci anti-reumatici (DMARDs). L'obiettivo del trattamento è di arrestare la malattia e indurre la remissione.”<sup>1</sup>

American College of Rheumatology (ACR)  
Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines



1. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328-346.
2. van der Heijde DMFM. *Br J Rheumatol.* 1995;34(supp 2):74-78.
3. Sundy SS, St. Clair EW. *J Musculoskel Med.* 2002;19:395-403.

Le recenti “linee guida” per il trattamento dell’Artrite Reumatoide suggeriscono che la diagnosi e il trattamento precoce con farmaci anti-reumatici in grado di modificare il decorso della malattia è necessario per limitare il danno articolare e la perdita di capacità funzionale. Numerosi studi hanno evidenziato che il danno erosivo articolare si sviluppa precocemente e che oltre il 70% dei malati hanno già lesioni radiologicamente dimostrabili entro i primi due anni di malattia. E’ stato osservato che l’inizio del trattamento farmacologico aggressivo entro le prime 12 settimane dall’esordio dei sintomi può determinare l’irripetibile opportunità di prevenire l’instaurarsi del danno articolare. Questo breve periodo viene quindi definito “finestra di opportunità”.

## Gestione dell'Artrite Reumatoide

- Facilitare la diagnosi precoce
  - precoce sospetto
  - rapido invio allo specialista
- Considerare precocemente un trattamento aggressivo
- Selezionare una appropriata terapia anti-reumatica

E' il Medico di Medicina Generale, prima figura cui il malato si rivolge all'esordio dei sintomi, che ha il delicato compito di sospettare l'AR e di inviarlo allo specialista reumatologo.

Il reumatologo, alla conferma della diagnosi, ha il compito di confezionare un trattamento aggressivo, finalizzato alla induzione della remissione.

Una appropriata terapia è possibile sulla base della valutazione dei fattori prognostici e sulle caratteristiche peculiari di ogni malato.

## Segni di allarme per il rapido invio dallo specialista

Il rapido invio del malato allo specialista reumatologo per il sospetto di AR all'esordio è motivato dalla presenza dei seguenti segni clinici:

1.  $\geq 3$  articolazioni tumefatte
2. Dolore alla pressione laterale sulle metacarpo-falangee o sulle metatarso-falangee
  - Squeeze test positivo
3. Rigidità mattutina  $\geq 30$  minuti

Emery, et al. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-297

**Criteri per un ragionevole sospetto di esordio di AR e per riferire tempestivamente il malato allo specialista reumatologo.**

## **Un problema non risolto: i criteri ARA non sono applicabili per la diagnosi di AR all'esordio**

### **CRITERI ARA 1987**

- Rigidità mattutina > 60'
- Artrite di > 3 sedi articolari tipiche
- Artrite articolazioni delle mani (IFP, MCF, POLSO)
- Artrite simmetrica
- Noduli reumatoidi
- Fattore reumatoide nel siero
- Alterazioni radiologiche

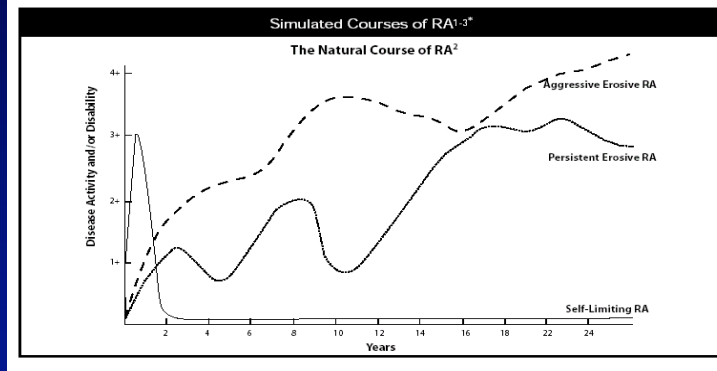
\* **Almeno 4 dei 7 criteri elencati**

\*\* **Da 1 a 4 presenti per almeno 6 settimane**

I criteri classificativi cui ci si riferisce per la diagnosi di AR si sono dimostrati poco sensibili e specifici quando applicati per porre diagnosi di AR all'esordio o nelle primissime settimane di malattia. Infatti questi criteri sono stati sviluppati su casistiche di malati con artrite reumatoide evoluta e non sono applicabili in fase precoce.

## Early Diagnosis & Treatment of RA

The Vast Majority of RA Patients Have Persistent, Progressive Disease<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Visser H et al. *Arthritis Rheum.* 2002;46:357-365.

<sup>2</sup>Kim JM et al. *Arthritis Rheum.* 2000;43:473-484.

<sup>3</sup>Hulsmans HMJ et al. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1927-1940.

L'artrite reumatoide presenta differenti modi di esordire ed evolvere. In alcuni soggetti la malattia, dopo un periodo breve dall'esordio, scompare spontaneamente (artrite autolimitante). In altri casi la malattia reumatoide persiste nel tempo (artrite persistente). Tra le forme persistenti si differenziano forme ad evoluzione altamente erosiva (artrite persistente aggressiva).

Nel tentativo di curare precocemente l'artrite all'esordio si può incorrere nel rischio di trattare in modo aggressivo forme che sarebbero invece destinate alla auto-risoluzione.

Diviene quindi necessario discriminare anzitempo tra forme non persistenti e forme persistenti e, tra queste ultime, le forme più aggressive.

A tale scopo impieghiamo l'algoritmo pubblicato da Visser nel 2002.



## ALGORITMO per la DIAGNOSI di ARTRITE REUMATOIDE all'ESORDIO

(Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early : a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002 ;46:357-65)

PARAMETRO	Persistente vs Remittente		Erosiva vs non Erosiva (se persistente)	
	OR	Score	OR	Score
Durata dei sintomi : a) > 6 w, < 6 mesi	2,49	2	0,96	0
b) > 6 mesi	5,49	3	1,44	0
Rigidità mattutina = o > 1 ora	1,96	1	1,96	1
Artrite in 3 gruppi articolari o più	1,73	1	1,73	1
Squeeze test positivo a MTP	1,65	1	3,78	2
Fattore Reumatoide positivo	2,99	2	2,99	2
Anti-CCP	4,58	3	4,58	3
Erosioni mani e/o piedi	2,75	2	Infinito	Infinito
	<b>Totale score: 13</b>		<b>Totale score: 9 oppure Infinito</b>	

Valutazione del rischio di persistenza e di erosività nell'AR all'esordio. E' stata determinata, attraverso l'applicazione di test di regressione logistica, sulla capacità di diversi parametri rilevati all'esordio di associarsi a un rischio di persistenza della artrite, e, per le artriti persistenti, a un rischio di erosività. Si sono così identificati i 7 parametri più significativi. Per ogni parametro significativo è stato attribuito un punteggio (score) ai rispettivi valori di rischio. La somma dei punteggi rilevati determina uno score totale.

**Valori predittivi dello score totale  
per artrite persistente vs remittente,  
e, se persistente, per erosiva vs non erosiva**

PROBABILITA' di ARTRITE PERSISTENTE vs REMITTENTE		PROBABILITA' di ARTRITE, se PERSISTENTE, EROSIVA vs NON EROSIVA	
Score totale	Probabilità di artrite persistente (%)	Score totale	Probabilità di artrite erosiva (se persistente) (%)
0	0,10	0	0,10
1	0,15	1	0,16
2	0,23	2	0,25
3	0,34	3	0,38
4	0,46	4	0,52
5	0,59	5	0,66
6	0,71	6	0,78
7	0,80	7	0,86
8	0,87	8	0,92
9	0,92	9	0,95
10	0,95	∞	100
11	0,97		
12	0,98		
13	0,99		

Questa tabella correla lo score totale alla probabilità di sviluppare una artrite persistente e, tra queste, la probabilità di incorrere in una artrite erosiva. I punteggi maggiori di 6 correlano con la probabilità di persistenza e di erosività.

Ne derivano importanti implicazioni terapeutiche: evitare terapie anti-reumatiche a lungo termine nei soggetti con scarsa probabilità di forme persistenti; applicare una precoce terapia anti-reumatica aggressiva nei soggetti con probabilità di persistenza ed elevata probabilità di erosività.

## Possibile modello di gestione integrata tra Specialista Reumatologo e Medico di Medicina Generale (MMG) del Malato di Artrite Reumatoide (AR)

- MMG ruolo:
  - Sospetto diagnostico con valorizzazione segni di allarme e invio allo specialista
  - Cogestione terapia e possibile tossicità
  - Sorveglianza e gestione della comorbidità
  - Supporto al paziente
- Reumatologo ruolo
  - Diagnosi precoce
  - Differenziazione tra forme persistenti e aggressive
  - Proposta e cogestione della terapia
  - Gestione delle complicazioni di malattia e terapia
  - Aggiornamento
  - Rapporti con altri specialisti
  - Supporto al paziente

Il malato cronico necessita quindi di più figure sanitarie per la gestione della propria condizione.

Il Medico di Medicina Generale (MMG) è la prima figura sanitaria cui, nella maggior parte dei casi, afferra il malato all'esordio dei sintomi. Ha la responsabilità di sospettare la malattia e inviare tempestivamente il malato allo specialista.

Il Reumatologo ha maturato la necessaria esperienza per la convalida della diagnosi e per l'indicazione della terapia.

Entrambe le figure mediche, attraverso una paritetica collaborazione, sono chiamate alla gestione della cura.

Insieme al paziente, che deve essere partecipe in prima persona alla gestione del programma terapeutico, è necessario sorvegliare nel tempo l'evoluzione della malattia.

Al fine di garantire un atteggiamento terapeutico al passo con le nuove acquisizioni scientifiche e farmacologiche, agli specialisti operanti nei Centri di Riferimento, che sono spesso anche sede della scuola di specializzazione universitaria in reumatologia, spetta il compito di mantenere aggiornata l'intera équipe (MMG e specialisti territoriali).

La complessità di alcuni malati che presentano impegno sistemico con coinvolgimento di molteplici organi ed apparati impone collaborazione con altri specialisti. I Centri Ospedalieri possono creare il network necessario affinché il paziente possa ricevere valutazioni multi-specialistiche.

## **Possibile modello di gestione integrata tra Specialista Reumatologo e Medico di Medicina Generale (MMG) del Malato di Artrite Reumatoide (AR)**

- Stratificazione su livelli:
  - Livello I-II: MMG e Reumatologo integrati sul territorio per l'assistenza ambulatoriale e condivisione del percorso diagnostico-terapeutico (PDT). Rapporti con Fisiatria.
  - Livello III assistenza: Centro di Riferimento con Letti, day-hospital, laboratori, altre U.O. Specialistiche ospedaliere. Rapporti con Ortopedie.
  - Livello III formazione e scuola: Centro "aperto" al confronto, studio e supporto clinico. Scuola di specializzazione, biblioteca, corsi di aggiornamento, discussione di casi.

Nel modello di sperimentazione adottato a Brescia l'organizzazione assistenziale è stata impostata su livelli diversi.

L'integrazione territoriale tra MMG operanti nei diversi distretti della ASL con gli specialisti ambulatoriali, dipendenti dal centro di riferimento, è stata ottenuta mediante l'apertura di ambulatori decentrati nella vasta Provincia. A questo livello assistenziale è affidato il compito della diagnosi e terapia precoci e della gestione dei malati con patologia stabilizzata.

Al Centro di Riferimento (sede anche degli ambulatori di II livello per la città) afferiscono i casi più complicati. Ove sia necessario il ricovero, la prestazione multispecialistica e la prestazione in day-hospital, il malato può usufruire delle strutture idonee.

Al Centro di Riferimento è affidata la ricerca clinica per lo sviluppo di nuovi farmaci e quella di laboratorio nell'ambito dei programmi universitari.

A questo livello viene inoltre affidato il compito di curare l'aggiornamento di tutte le figure coinvolte nella gestione del malato reumatico. Il Centro deve essere considerato un luogo di incontro, di studio e discussione.



Grazie agli strumenti telematici è possibile coordinare e memorizzare l'intero processo assistenziale.

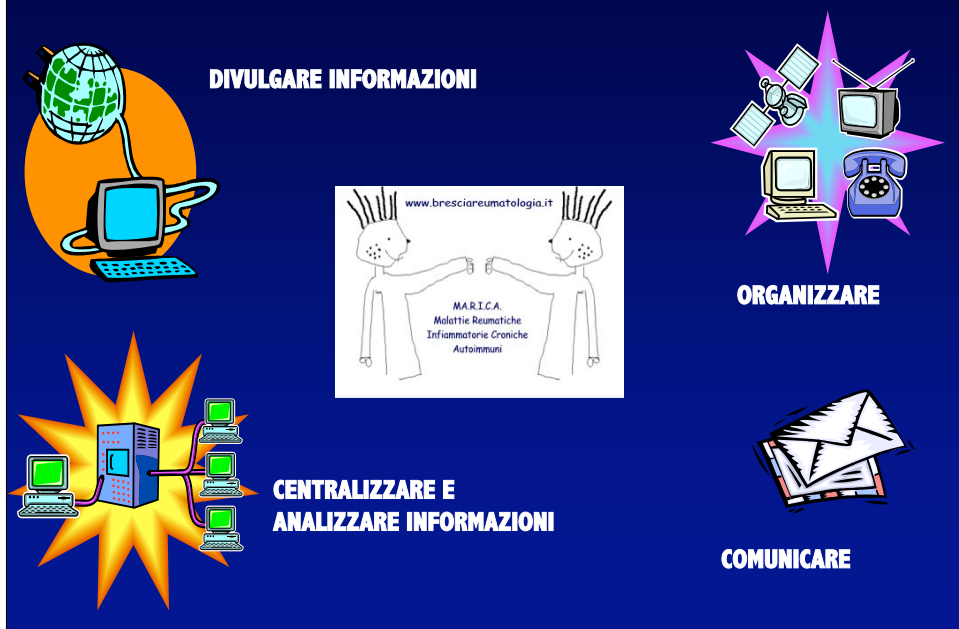
## **Possibile modello di gestione integrata tra Specialista Reumatologo e Medico di Medicina Generale (MMG) del Malato di Artrite Reumatoide (AR)**

- **Condivisione informazioni e rapporti:**
  - Cartella Clinica Reumatologica informatizzata: raccolta dati e condivisione in rete tra gli specialisti;
  - Accesso alla banca dati dei propri malati da parte del MMG
  - Servizio telematico mail e linea telefonica dedicata all'urgenza
  - Aggiornamento: news-letter e incontri/formazione
  - Punti informativi e biblioteca telematica (domini web)
  - Accesso all'utenza (richieste, proteste, ecc)

Risulta fondamentale raccogliere tutte le informazioni relative ai pazienti in una cartella accessibile a tutti gli specialisti e, per i pazienti di propria responsabilità, ai Medici di Medicina generale. Lo scambio di informazioni, note di aggiornamento e organizzazione sono oggi facilmente effettuabili in tempo reale mediante la rete telematica.

Favorire la nascita di siti web potrebbe risultare in futuro utile anche all'utenza.

## I NUOVI STRUMENTI



In ultima analisi: non disperdere le informazioni e renderle accessibili a tutti gli addetti.

## **Possibile modello di gestione integrata tra Specialista Reumatologo e Medico di Medicina Generale (MMG) del Malato di Artrite Reumatoide (AR)**

- Ruolo delle Istituzioni:
  - Regioni: necessità di specialisti, individuazione e sostegno dei Centri di Riferimento, mandato alle ASL e Aziende Ospedaliere, valutazione della efficacia e dei costi;
  - ASL: tavolo di gestione del progetto (MMG e loro rappresentanti, Aziende Ospedaliere, Associazioni);
  - Aziende Ospedaliere: Centri di Riferimento e coinvolgimento di Dipartimenti e U.O. per la gestione del PDT;
  - Associazioni di Volontariato dei Malati: ruolo propositivo e di controllo della efficacia del percorso e soddisfazione dell'utenza.

In conclusione: la fattibilità del modello descritto necessita dell'impegno di numerose istituzioni e dell'investimento di risorse. Adeguare la rete assistenziale reumatologica ad ogni livello (valorizzando le risorse già esistenti) e supportare la formazione dell'intera equipe rappresenta una forma di investimento lungimirante per risparmiare in futuro.

Sicuramente i malati, rappresentati dalle loro associazioni di volontariato, svolgono un ruolo propositivo centrale, finalizzato alla sensibilizzazione tanto delle istituzioni quanto delle figure sanitarie da coinvolgere. Non ultimo il loro diritto al controllo su ogni fase di realizzazione del progetto.