

LAVORO ORIGINALE

Induzione della remissione delle poliartriti reumatoidi all'esordio: studio prospettico*

Early rheumatoid arthritis: a prospective study on how to induce the remission

T. Ziglioli, C. Bazzani, M. Filippini, S. Zingarelli, A. Giugno, R. Gorla

Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica, Cattedra di Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

SUMMARY

Objectives: To investigate whether the aggressive use of DMARDs can control the clinical disease in the early arthritis, to define new parameters of the disease aggressivity and to study the effectiveness of RMN in comparison with RX focusing on the articular erosions.

Methods: 45 patients having a case of early arthritis (less 6 months) with 3 or more swollen joints were recruited and treated with 80 mg of steroids in order to distinguish persistent arthritis from non persistent ones. Afterward we began to use DMARDs with persistent arthritis and, if it wasn't helpful, we shifted to anti-TNF α therapy. The clinical response was valued by SDAI.

Results: After 1 year our therapeutic approach showed a remission in 60% of the patients. The 82% of remaining obtained a significant SDAI improvement and only in 3 cases we used anti-TNF α due to a persistent high disease activity. Anti-CCp were positive in 46% of patients in remission and in 53% of the rest. The bone erosions were present in 4 patients only and they were detected by RMN, only 2 by RX.

Conclusions: We observed a clinical remission in the 60% of patients treated with aggressive DMARDs. During our trial, anti-CCp weren't predictive about the therapy response. We observed that RMN is more effective than RX in detecting erosions and it's necessary for diagnosis and follow-up of early arthritis.

Reumatismo, 2008; 60(2):131-135

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica che induce distruzione articolare precoce, disabilità progressiva e riduce l'aspettativa di vita dei pazienti (1). Le evidenze scientifiche derivate da diversi studi controllati (2) dimostrano che un approccio terapeutico aggressivo può contrastare l'evoluzione dell'AR, se attuato nelle fasi d'esordio della malattia. Assume pertanto va-

lore il concetto di 'window of opportunity' (3), vale a dire di un periodo iniziale di malattia particolarmente sensibile all'azione dei DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs).

Goekoop-Ruiterman et al. (BeST study) (4) hanno confrontato gli outcomes radiologici e clinici di quattro strategie terapeutiche diverse in pazienti affetti da artrite esordita da meno di 2 anni:

- 1) monoterapia sequenziale;
- 2) terapia di combinazione step-up;
- 3) schema terapeutico secondo COBRA;
- 4) terapia con MTX 25 mg/settimane ed infliximab 3 mg/kg.

A uno e a due anni, il valore medio del DAS era simile in tutti e quattro i gruppi e il valore medio del HAQ era significativamente maggiore nei pazienti del primo gruppo rispetto al terzo e al quarto. La progressione radiologica era più bassa nei gruppi trattati con terapia combinata o biologici. Da quan-

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Tamara Ziglioli
Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica
Presidio Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail: ziglioli@bresciareumatologia.it

to descritto si evince che un ritardo nella formulazione della diagnosi e nell'inizio di una terapia aggressiva antireumatica può condizionare l'evoluzione del processo patogenetico. Solo una terapia intrapresa nelle fasi iniziali della malattia può garantire un miglior controllo clinico e radiologico dell'artrite. Sulla base di quanto appena affermato abbiamo condotto uno studio prospettico in cui venivano individuate e precocemente trattate le early arthritis, nel tentativo di indurre una remissione stabile.

MATERIALI E METODI

Nel presente studio sono stati reclutati soggetti che rispondessero ai seguenti criteri di inclusione: sinovite esordita da meno di 24 settimane a carico di tre o più articolazioni e obbligatorio interessamento delle inter-falangee prossimali (IFP) o metacarpo-falangee (MCF). Sono stati considerati criteri di esclusione: il rifiuto del protocollo di studio (procedure e trattamenti), la sinovite di durata maggiore di 24 settimane, l'intolleranza al mezzo di contrasto e/o la presenza di condizioni che inducessero a ritenere l'AR secondaria o correlata a neoplasia, infezioni, malattie dismetaboliche, o connettiviti.

Gli scopi dello studio sono stati:

- Verificare la possibilità di indurre, mediante terapia con DMARDs, una remissione stabile dell'artrite in soggetti con esordio recente di malattia (<6 mesi).
- Verificare la presenza, fin dall'esordio dell'artrite, di parametri predittivi della risposta alla terapia.
- Determinare il potere predittivo della Risonanza Magnetica, a confronto con la radiografia standard, nell'evidenziare l'erosione articolare in soggetti con poliartrite all'esordio.

Ciascun paziente è stato valutato ad intervalli pre-stabiliti: al tempo 0, a 4, 12, 24, 36 e 48 settimane. In attesa di completare l'iter diagnostico e per valutare la persistenza dell'artrite, tutti i pazienti sono stati trattati con bolo e.v. di 6-Metilprednisolone: i soggetti che rispondevano, andando in remissione, non si sottoponevano ad altra terapia, quelli che ottenevano un miglioramento della sintomatologia iniziavano idrossiclorochina (200-400 mg/die), mentre coloro che non avevano avuto alcun giovamento assumevano Methotrexate (10-15 mg/settimana) da solo od in associazione ad altro DMARDs (sempre in associazione a deltacortene

5 mg/die). In caso di inefficacia delle precedenti terapie si optava per la somministrazione di farmaci biologici (Infliximab, Enbrel oppure Adalimumab), seguendo le indicazioni previste dal protocollo ANTARES (5).

Ad ogni visita venivano valutati: parametri clinici (conta del numero di articolazioni dolenti e tumefatte su 28 e su 44, VAS dolore, VAS paziente, VAS medico, GH e Morning stiffness), indici di flogosi (VES, PCR), indici compositi di valutazione dell'attività di malattia (DAS28 (6), DAS44 (7), e SDAI (8)), il questionario sulla capacità funzionale HAQ (9) (Health Assessment Questionnaire) e parametri di laboratorio atti alla sorveglianza della sicurezza di impiego dei farmaci (GOT, GPT, emocromo, urine, protidogramma, creatinina ed acido urico).

Alla visita basale, a 24 ed a 48 settimane, in aggiunta a quanto appena elencato, veniva somministrato un questionario sulla qualità di vita SF-36 (10) (Item Short Form Healty Survey), erano richiesti Fattore Reumatoide (FR) (11) anticorpi anti-CCP (12) e i pazienti dovevano sottoporsi a metodiche radiologiche (Rx, RM polso-mano).

La riposta clinica è stata valutata come remissione completa, parziale o nulla, mediante il calcolo dello SDAI.

I dati sono stati analizzati con l'ausilio di funzioni statistiche quali:

- il test T di student, per eseguire un confronto tra le medie dell'età, dell'intervallo esordio-diagnosi, dell'intervallo diagnosi-terapia, del numero di articolazioni tumefatte su 28 e su 44, dei DAS28, dei DAS44, degli SDAI, dell'HAQ e della PCR di entrambe i gruppi.
- il test χ^2 (chi quadrato) con correzione di Yates (per frequenze attese basse), utilizzato per confrontare le percentuali di prevalenza di variabili qualitative (autoanticorpi) tra i due gruppi.

RISULTATI

Sono stati reclutati 45 pazienti (età mediana: 49 anni, range 27-78), 35 donne e 10 uomini, che presentavano un'artrite attiva (SDAI medio: 31,8 DS: 12,88) e precoce (tempo medio esordio-diagnosi: 11,18 settimane DS: 6,19). Il FR era positivo in 24 soggetti (53,33%) e gli anti-CCP in 22 (48,88%). (Tab. I).

Due pazienti sono stati esclusi dallo studio poiché al termine dell'iter diagnostico erano risultati affetti da altra patologia (1 artrite reattiva e 1 vasculite). Dopo un anno dall'arruolamento, dei 43 pazienti

Tabella I - Caratteristiche anagrafiche e cliniche della popolazione analizzata alla visita basale.

Pazienti totali: visita basale	
Numero totale (M/F)	45 (10/35)
Età (media e range)	48,96 (27-78)
Tempo esordio - I visita (sett) (Media ± Ds)	11,18±6,19
DAS 28 (Media ± Ds)	5,51±1,18
DAS 44 (Media ± Ds)	3,46±0,89
SDAI (Media ± Ds)	31,80±12,88
HAQ (Media ± Ds)	1,20±0,60
FR Positivo	24 (53,33%)
AB anti-ccp positivi	22 (48,88%)

26 (57,77%) erano in remissione stabile (SDAI <5) mentre i rimanenti 17 soggetti presentavano un'artrite ancora attiva. Di questi ultimi però 14 (82,4%) avevano comunque un basso indice di attività di malattia (SDAI inferiore a 20). Solo in 3 casi abbiamo aggiunto alla terapia di fondo un farmaco biologico anti TNF α , causa il persistere di uno SDAI elevato. Durante lo studio solo 4 pazienti hanno presentato erosioni articolari: 3 di loro presentavano un danno anatomico articolare evidente fin dall'inizio della malattia, mentre in un quarto paziente il danno osseo è comparso alla 24^a settimana del follow-up.

Abbiamo comparato le caratteristiche presentate alla visita basale dei pazienti che dopo un anno erano andati in remissione (gruppo α) con quelli che alla stessa scadenza non erano in remissione (gruppo β) (Tab. II). I risultati di tale confronto dimostravano che i due gruppi possedevano caratteristiche analoghe.

Tabella II - Caratteristiche anagrafiche e cliniche dei due gruppi α e β alla visita basale.

	Gruppo α	Gruppo β
Età (media-DV)	46,65±12,79	49,88±13,43
Sesso	19 F - 7 M (73%-27%)	13 F - 4 M (76,5%-23,5%)
Week esordio-diagnosi (media-DV)	10,65±6,21	12,35±6,33
N° art tumefatte/28 (media-DV)	8,04±5,31	8,35±4,62
N° art tumefatte/44 (media-DV)	8,46±5,19	9,06±4,94
SDAI (media-DV)	31,9±13,99	32,13±12,34
PCR (mediana-range)	0,94 (0,1-10,9)	0,6 (0,1-9,8)
FR	10/26 (38,5%)	12/17 (70,6%)
Anti-ccp	12/26 (46,15%)	10/17 (58,8%)
HAQ (media-DV)	1,31±0,64	1,06±0,53

Alla prima visita i pazienti inclusi nel gruppo α erano 26, 7 maschi e 19 femmine, con età media 46,65 anni (range 27-78). Gli indici rilevati mostravano uno SDAI medio di 31,9 (D.S. \pm 13,99) e un HAQ medio di 1,31 (D.S. \pm 0,4). Il fattore reumatoide era positivo in 10 soggetti e gli anti-CCP in 12. I soggetti del gruppo β al basale erano 17, 4 maschi e 13 femmine, con età media di 49,88 anni (range 27-73). Gli indici rilevati mostravano uno SDAI medio di 32,13 (D.S. \pm 12,34), un HAQ medio di 1,06 (D.S. \pm 0,53). Il fattore reumatoide era positivo in 12 soggetti e gli anti-CCP in 10. Quindi anche per quanto riguarda i parametri predittivi di malattia (FR e anti-CCP), non c'erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

CONCLUSIONI

Il nostro studio è stato disegnato al fine d'individuare e trattare le artriti di recente insorgenza (<6 mesi) applicando ad esse una terapia precoce con DMARDs, nel tentativo di indurre una remissione stabile (13). Sono stati reclutati malati con poliartrite di recente insorgenza che coinvolgesse obbligatoriamente le piccole articolazioni della mano, sedi facilmente indagabili con la RMN e al tempo stesso frequentemente colpite all'esordio dell'AR. Questo criterio d'inclusione si è rivelato estremamente sensibile nell'individuare i pazienti con artrite reumatoide, tanto che nella nostra casistica solo 2 soggetti su 45 (4,44%), dopo indagini più approfondite, hanno ricevuto diversa diagnosi (un'artrite reattiva e una vasculite) e pertanto sono stati esclusi dallo studio. Infatti, se confrontiamo la nostra casistica con quelle degli studi sulle 'early arthritis', in cui i soggetti non erano reclutati secondo questo criterio, vediamo che è ben più elevata la percentuale di casi che al termine di approfondimenti diagnostici era affetta da patologia diversa da AR.

Il problema maggiore che si incontra nell'applicazione di una terapia aggressiva nelle poliartriti all'esordio è la difficoltà di discriminare forme persistenti-aggressive da quelle non aggressive (o addirittura autolimitanti). Il rischio che si corre, infatti, è quello di esporre a farmaci potenzialmente tossici, soggetti affetti da patologie destinate alla remissione spontanea. Per questa ragione, oltre ad applicare i criteri di aggressività descritti da Visser et al. (14) (settimane di persistenza, FR, anti-CCP, articolazioni tumefatte ecc.), abbiamo de-

ciso di orientare le scelte terapeutiche anche in base alla risposta clinica ottenuta dopo somministrazione, iniziale e limitata nel tempo, di corticosteroidi e.v. Come descritto da alcuni autori (15) è possibile osservare, dopo somministrazione di un bolo di cortisone, una remissione persistente della malattia nelle forme di artrite all'esordio destinate ad autolimitarsi. Nel nostro studio questo risultato è stato raggiunto solo in tre soggetti. Ciò potrebbe dipendere dalla selezione dei pazienti: l'aver imposto l'obbligo del coinvolgimento artritico delle piccole articolazioni delle mani rappresenterebbe di per sé un criterio di persistenza dell'AR. In effetti l'artrite bilaterale simmetrica alle mani, unitamente alla rigidità mattutina di durata superiore ad un'ora, soddisfa i criteri classificativi ACR del 1987 (16), richiesti per porre diagnosi di AR. L'80% dei soggetti inclusi nel nostro studio soddisfaceva i criteri in questione. I soggetti della nostra casistica presentavano inoltre un'artrite estremamente precoce e attiva.

L'intervallo trascorso tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi infatti corrispondeva a $11,18 \pm 6,19$ settimane, un tempo decisamente inferiore rispetto alle 18 settimane riportate in altri studi sulle artriti all'esordio (4, 17). Questo risultato è stato raggiunto grazie all'apertura di un ambulatorio dedicato alle early arthritis e di una linea telefonica diretta per medici di medicina generale.

Per quanto riguarda l'aggressività, i soggetti reclutati presentavano all'esordio un valore medio di SDAI pari a $31,80 \pm 12,88$, dato correlato ad un'alta attività di malattia. Il grado di disabilità della popolazione considerata, relativo allo svolgimento delle comuni attività quotidiane, era elevato e si esprimeva con un valore medio di HAQ superiore a 1 ($1,2 \pm 0,6$).

Il 53,33% dei nostri soggetti, presentava positività per il fattore reumatoide, mentre la frequenza degli anti-CCP era di poco inferiore (48,88%).

Durante il nostro studio solo 4 pazienti hanno presentato erosioni articolari: tutte erano riconoscibili alla risonanza magnetica, mentre solo 2 erano evidenti alla radiografia tradizionale. Questi dati dimostrano, confermando i risultati di altri studi (18), come la RMN sia maggiormente sensibile rispetto alla radiografia tradizionale nell'evidenziare i primi segni di danno articolare.

Il nostro atteggiamento terapeutico con DMARDs ha indotto un miglioramento dei valori medi degli indici di attività di malattia e ha determinato il raggiungimento di una remissione stabile (definita da uno SDAI <5 e DAS28 $<2,6$), dopo un anno di

trattamento, nel 60,5% dei soggetti, al pari di quanto descritto in recenti studi sulle early arthritis (4). Confrontando i soggetti che erano andati in remissione con coloro che avevano conservato attività di malattia nonostante terapia, abbiamo notato che i due gruppi al basale presentavano caratteristiche analoghe. Nessuno dei parametri clinici e sierologici rilevati all'esordio di malattia mostrava differenze statisticamente significative né dava informazioni predittive sulla futura risposta ai farmaci. Allo stesso modo è interessante notare che dei 4 soggetti con erosioni articolari solo 1 presentava positività per FR e anti CCP, mentre gli altri erano sieronegativi. Questo dato è in controtendenza rispetto ad altri studi (19, 20) che hanno dimostrato come fattore reumatoide e anti-CCP siano importanti parametri prognostici negativi per lo sviluppo di AR aggressiva. Nell'algoritmo di Visser la presenza contemporanea di questi due fattori contribuisce al raggiungimento di un punteggio elevato, che correla con persistenza ed aggressività di malattia.

Dalla nostra analisi è emerso inoltre che 2 dei 5 pazienti andati in remissione stabile senza terapia presentavano entrambi positività per FR e anti-CCP. Prendendo in considerazione i pazienti che avevano raggiunto le 48 settimane di follow-up, si è osservato che gli anti-CCP erano risultati positivi nel 46,15% dei pazienti (12/26) in remissione dopo terapia e in modo analogo erano rilevabili nel 58,82% dei soggetti (10/17) con artrite ancora attiva. La diversità tra le due popolazioni non era statisticamente significativa: gli anti-CCP, per quel che concerne il nostro studio, non si sono rivelati un parametro discriminante tra forme potenzialmente aggressive e forme potenzialmente autolimitanti.

Il fattore reumatoide era evidente in una percentuale pari al 70,6% nel gruppo delle artriti non in remissione e nel 38,5% dei soggetti in remissione; indubbiamente si tratta di una differenza non trascurabile, ma non significativa dal punto di vista statistico. È quindi a nostro parere verosimile che vi siano altri parametri, non ancora individuati, in grado di predire l'aggressività di malattia. Va comunque tenuto conto del fatto che la nostra è una casistica ristretta rispetto ad altre pubblicazioni già presenti in letteratura.

Diversa è la predittività da noi riscontrata circa le erosioni precoci: 2 dei 3 pazienti con erosioni presenti già dall'esordio hanno mostrato un'artrite persistentemente attiva e un fallimento dell'impiego, anche in associazione, di DMARDs.

RIASSUNTO

Nel nostro centro abbiamo condotto uno studio prospettico su 45 pazienti affetti da early arthritis applicando ad esse una terapia precoce ed aggressiva, nel tentativo di indurre una remissione stabile.

Dopo un anno di trattamento il 60,5% dei pazienti era in remissione (SDAI <5). L'82,75% dei rimanenti soggetti aveva ottenuto un miglioramento statisticamente significativo ($p=0,001$) dello SDAI e solo in 3 casi (17,65%) avevamo impiegato farmaci anti-TNF α per il persistere di un'elevata attività di malattia.

Parole chiave - Artrite all'esordio, finestra di opportunità, trattamento aggressivo, remissione.

Key words - Early arthritis, window of opportunity, aggressive therapy, remission.

BIBLIOGRAFIA

- Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 27-44.
- Quinn MA, Cox S. The evidence for early intervention. *Rheum Dis North Am* 2005; 31: 575-89.
- Amjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS, Bulpitt KJ, Wong WK, Paulus HE. Dating the window of therapeutic opportunity in early rheumatoid arthritis: accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol* 2004; 31: 1686-92.
- 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) *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.
- Studio Osservazionale ANTARES, *Gazzetta Ufficiale* n. 127 del 4 giugno 2001.
- Prevoe MLL, van'tof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity score that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
- van der Heijde D, van'tof M, van Riel PL, van de Putte L. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologist. *J Rheumatol* 1993; 20: 579-81.
- Smole JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 244-57.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
- Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, et al. The Italian version of the functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-8.
- Krehl, Waboisvert PL, De Forest GK, Mucci MB. The rheumatoid factor in serum and synovial fluid *Yale J Biol Med* 1957; 30: 30-7.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-63.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Artrite Reumatoide all'esordio *Reumatismo* 2007; 59: 100-17.
- 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.
- Green MJ, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis The importance of disease duration, rheumatoid factor and the shared epitope *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184-8.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- Emery P, Symmons PD. What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis *Balliere's Clin Rheumatol* 1997; 11: 13-26.
- Ostegard M, Hansen M, Stoltemberg M, Jensen KE, Szku dlarek M, Pedersen-Zbinden B, et al. New radiographic bone erosions in the wrist of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2128-31.
- Vasishta A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies *Am Clin Lab* 2002; 21: 34-6.
- Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein-peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-6.