

Linee guida per la diagnosi e terapia dell'artrite reumatoide negli adulti

Antonino Cartabellotta^{1*}, Giovanni Pomponio², Diletta Olivari², Carlo Salvarani³

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Clinica Medica AOU Ospedali Riuniti Ancona, ³Medico, Unità Complessa di Reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune cronica disabling, caratterizzata da sinovite delle piccole e grandi articolazioni che si manifesta con tumefazione, rigidità, dolore e progressiva distruzione articolare. L'1% della popolazione britannica ne è affetta e nel 15% dei casi si manifesta in forma severa. La malattia colpisce soprattutto il genere femminile (rapporto donne:uomini circa 3:1) e si sviluppa tra i 40 e i 60 anni, anche se può esordire a qualsiasi età. I segni precoci dell'artrite reumatoide vengono spesso riscontrati nell'ambito delle cure primarie, dove i pazienti si rivolgono per dolore e tumefazione articolare. Il rapido ed appropriato invio ai servizi reumatologici è importante sia per ottenere una precoce remissione della malattia, sia al fine di prevenire o ridurre la disabilità¹.

Questo articolo sintetizza l'aggiornamento della linea guida (LG) del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per la diagnosi e la terapia dell'AR negli adulti². L'approccio alla malattia si è evoluto nei nove anni trascorsi dalla pubblicazione della precedente LG NICE, ponendo maggiore enfasi sulla strategia *treat-to-target* piuttosto che su specifici regimi terapeutici³ e per il dibattito in merito all'inizio del trattamento con terapie combinate⁴. Inoltre, tecnologie diagnostiche come l'ecografia sono sempre più utilizzate per la diagnosi ed il follow-up della sinovite, ove i dati clinici non siano dirimenti⁵. Questi aspetti di gestione della malattia sono stati approfonditi dal panel della LG e le raccomandazioni sono state aggiornate sulla base delle nuove evidenze, che hanno portato a modificare le raccomandazioni relative a: trattamento di fondo con farmaci antireumatici di sintesi modificanti la malattia - *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD), steroidi utilizzati per i cosiddetti "trattamenti ponte", scelta della terapia per il controllo dei sintomi. Numerosi aspetti della LG, come il team multidisciplinare, il trattamento non farmacologico e le tempistiche ed indicazioni alla chirurgia, non hanno subito variazioni rispetto alla versione del 2009 aggiornata nel 2015 e non saranno qui presi in considerazione.

Il trattamento dell'AR si basa su un approccio multidisciplinare e condiviso tra cure primarie e assistenza specialistica. Questa LG si rivolge a professionisti sanitari non specializzati coinvolti nella valutazione iniziale dei sintomi dell'AR e nell'assistenza a lungo termine dei pazienti con questa diagnosi. Questa sintesi riporta le

raccomandazioni nuove o aggiornate destinate ai non specialisti sui test diagnostici da eseguire nelle cure primarie, sulle indicazioni per il consulto specialistico e le opzioni terapeutiche per il controllo a breve termine dei sintomi nelle fasi di riacutizzazione della flogosi articolare che determina dolore e rigidità.

Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili, la cui qualità può oscillare da molto bassa ad alta, e sull'esplicita valutazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida (LG) – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Consulto specialistico

- Richiedere un consulto specialistico per l'adulto con sospetta sinovite persistente di eziologia ignota. Il consulto deve essere urgente (anche in caso di normalità dei reattanti di fase acuta o negatività del fattore reumatoide) in presenza di una delle seguenti condizioni:
 - interessamento delle piccole articolazioni delle mani o dei piedi
 - coinvolgimento di più di una articolazione
 - sintomi insorti da ≥ 3 mesi prima della valutazione medica.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Citazione. Cartabellotta A, Pomponio G, Olivari D et al. Linee guida per la diagnosi e terapia dell'artrite reumatoide negli adulti. *Evidence* 2018;10(11): e1000191.

Pubblicato 18 dicembre 2018

Copyright. © 2018 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

2. Test diagnostici iniziali

La richiesta dei seguenti esami nell'ambito delle cure primarie non deve ritardare il consulto specialistico in attesa dei risultati (cfr. raccomandazione precedente). L'interpretazione complessiva dei test, come gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP) sarà effettuata in ambito specialistico, ma la richiesta dovrebbe essere effettuata nell'ambito delle cure primarie contestualmente a quella di consulto in modo che i risultati siano disponibili al controllo specialistico.

2.1. Accertamenti diagnostici

- Richiedere il fattore reumatoide (FR) negli adulti con sospetta AR con segni di sinovite all'esame clinico.
- Considerare il dosaggio degli anticorpi anti-CCP negli adulti con sospetta AR, quando il FR è negativo e bisogna decidere se iniziare una terapia combinata.
- Richiedere RX di mani e piedi in fase precoce di malattia negli adulti con sospetta AR e persistente sinovite a carico di queste articolazioni.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2.2. Valutazioni prognostiche

- In presenza di anticorpi anti-CCP e/o di erosioni radiograficamente documentate:
 - informare il paziente che ha un aumentato rischio di progressione radiologica, ma non necessariamente di inabilità funzionale
 - sottolineare l'importanza di monitorare la malattia e rivolgersi rapidamente allo specialista in caso di peggioramento o riacutizzazione.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da 7 studi prospettici di coorte e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3. Strategia treat-to-target

L'attività di malattia può essere misurata da vari strumenti, come il DAS28, basato sulla valutazione clinica del numero di articolazioni dolenti e tumefatte, sulla valutazione soggettiva del paziente del dolore globale e su un indice bioumorale di infiammazione, quale la VES o la proteina C-reattiva (PCR). Le definizioni di remissione o bassa attività di malattia variano in base alla scala utilizzata: ad esempio, con il DAS28 la remissione è definita da un punteggio <2,6 e la bassa attività di malattia da un punteggio ≤3,2.

- Trattare l'AR attiva negli adulti con l'obiettivo di raggiungere un target di remissione o di bassa attività se la remissione non può essere raggiunta (*treat-to-target*).
- Considerare come obiettivo la remissione piuttosto che la bassa attività di malattia nei pazienti con un aumentato rischio di progressione radiologica, ovvero in presenza di anticorpi anti-CCP o erosioni radiografiche alla valutazione iniziale.
- In adulti con AR attiva, dosare la PCR e valutare a ca-

denza mensile l'attività di malattia (usando un punteggio composito come il DAS28) sino alla remissione o al raggiungimento di una bassa attività di malattia.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da 5 trial randomizzati controllati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Terapia farmacologica iniziale dopo una nuova diagnosi

Anche se il trattamento farmacologico iniziale deve essere pianificato in un setting specialistico, queste raccomandazioni sono indispensabili nell'ambito delle cure primarie per la gestione dei pazienti nel tempo. I convenzionali farmaci antireumatici di sintesi DMARD sono differenziati da quelli sintetici con target specifico (es. inibitori delle Janus chinasi) e da quelli biologici, che esulano dagli obiettivi di questa LG.

- Agli adulti con nuova diagnosi di AR attiva:
 - prescrivere un trattamento di prima linea con DMARD di sintesi convenzionali in monoterapia, utilizzando methotrexate, leflunomide o sulfasalazina orali non appena possibile e idealmente entro 3 mesi dall'insorgenza di sintomi persistenti
 - considerare l'idrossiclorochina come trattamento di prima linea alternativo nelle forme lievi o nei casi di reumatismo palindromico
 - aumentare progressivamente il dosaggio valutandone la tollerabilità

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a alta da 21 trial randomizzati controllati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Prescrivere un ulteriore DMARD sintetico convenzionale (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine o idrossiclorochina orale) in combinazione in una strategia step-up qualora il target terapeutico (remissione o bassa attività di malattia) non venga raggiunto nonostante l'aumento del dosaggio. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da 4 trial randomizzati controllati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Considerare un trattamento ponte a breve termine con steroidi (per via orale, intramuscolare o intra-articolare) all'inizio della terapia con un nuovo DMARD convenzionale di sintesi *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da 5 trial randomizzati controllati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per gli adulti che hanno mantenuto l'obiettivo terapeutico (remissione o bassa attività di malattia) per almeno un anno senza steroidi, considerare con cautela la possibilità di ridurre i dosaggi o di interrompere il farmaco con una strategia step-down. Riprendere immediatamente il trattamento precedente con farmaci di fondo convenzionali in caso di peggioramento clinico tale da non considerare più raggiunto l'obiettivo terapeutico. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a molto bassa da un trial randomizzato controllato e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

5. Controllo dei sintomi

Deve essere considerato sia nell'ambito delle cure primarie, che specialistiche. Sebbene il controllo della sinovite con DMARD convenzionali di sintesi e steroidi migliori la sintomatologia, alcuni pazienti necessitano di ulteriore analgesia. Il GDG ha identificato evidenze molto limitate sull'efficacia di paracetamolo, oppioidi e antidepressivi triciclici per il controllo dei sintomi nell'AR; la raccomandazione relativa ad "altri analgesici" è stata di conseguenza rimossa in questo aggiornamento e sostituita con una raccomandazione limitata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

- Considerare FANS orali, inclusi quelli tradizionali e gli inibitori selettivi della COX-2, nei casi in cui il controllo del dolore o della rigidità sia inadeguato. Tenere in considerazione la potenziale tossicità gastrointestinale, epatica e cardio-renale e i fattori di rischio individuali, inclusi età ed eventuale stato di gravidanza. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da 48 trial randomizzati controllati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Nel trattamento dei sintomi dell'AR con FANS per via orale:
 - prescrivere la minima dose efficace per il più breve periodo possibile
 - prescrivere un inibitore di pompa protonica (PPI)
 - rivalutare periodicamente i fattori che aumentano il rischio di effetti avversi

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

6. Monitoraggio

- Assicurarsi che tutti gli adulti affetti da AR:
 - abbiano rapido accesso alle cure specialistiche in caso di riacutizzazione
 - ricevano informazioni su quando e come accedere alle cure specialistiche
 - vengano sottoposti a monitoraggio continuo della terapia

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare una rivalutazione sei mesi dopo aver raggiunto il target terapeutico (remissione o bassa attività di malattia) per valutare il mantenimento dell'obiettivo. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Non utilizzare l'ecografia come esame di routine per monitorare l'attività di malattia in adulti affetti da AR. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da un trial randomizzato controllato e da 5 studi prospettici di coorte]*

7. Potenziali ostacoli all'implementazione

I pazienti in terapia per AR non dovrebbero cambiare o interrompere il trattamento senza il parere del proprio reumatologo.

Alcuni reumatologi che non hanno adottato una strategia *treat-to-target* potrebbero dover modificare la loro pratica clinica: questo richiederà una revisione dei protocolli locali al fine di promuovere l'uso di strategie basate sul potenziamento progressivo della terapia piuttosto che su un trattamento iniziale con terapia combinata. I nuovi protocolli dovranno, in particolare, includere una raccomandazione per individuare e trattare pazienti con fattori prognostici negativi. Inoltre, i professionisti sanitari, sia nell'ambito delle cure primarie che specialistiche, potrebbero incontrare difficoltà a spiegare ad alcuni pazienti i fattori di rischio che determinano la progressione di malattia. L'utilizzo dell'ecografia articolare è in aumento e potrebbe essere necessaria una revisione dei protocolli locali per adeguarli alla raccomandazione di non utilizzarla di routine per il monitoraggio della malattia.

Alcuni pazienti affetti da AR assumono abitualmente analgesici senza alcun beneficio sul controllo dei sintomi. Il fatto che i FANS siano gli unici farmaci raccomandati per il controllo dei sintomi potrebbe essere difficile da accettare per alcuni pazienti, ma i benefici dell'uso degli analgesici dovrà essere valutato su base individuale.

8. Raccomandazioni per la ricerca futura

Le attuali evidenze suggeriscono che tutti i pazienti affetti da AR dovrebbero adottare la stessa strategia terapeutica. Tuttavia, non è chiaro se pazienti che al momento della prima valutazione hanno i fattori prognostici negativi, così come identificati in questo aggiornamento, dovrebbero adottare una strategia diversa e se tale strategia sia in grado di migliorare gli outcome radiografici e funzionali. Questo quesito deve avere elevata priorità per la ricerca futura.

Sebbene le evidenze non supportino l'utilizzo dell'ecografia per il monitoraggio di routine dell'artrite reumatoide, il GDG ritiene che l'ecografia possa essere utile in caso di dubbi all'esame clinico o incongruenze con altri segni di attività di malattia (es. dolore o indicatori biologici di infiammazione). Il GDG ha deciso di raccomandare per la futura ricerca lo studio delle indicazioni sull'utilizzo dell'ecografia in queste situazioni.

Il GDG raccomanda inoltre di valutare l'efficacia della somministrazione sottocute del methotrexate, rispetto a quella per via orale. Il methotrexate orale è un noto DMARD di comprovata efficacia, ma si ritiene che la formulazione sottocutanea abbia minori eventi avversi e possa avere simile efficacia. Ulteriori studi sono necessari per confermare questa ipotesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A Physicians of SCQM-RA. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based

- cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1106-10.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management. July 2018. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng100. Ultimo accesso: 18 dicembre 2018.
 3. Cohen MD, Keystone EC. Rational therapy in RA: Issues in implementing a treat-to-target approach in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:137-8.
 4. Sethi MK, O'Dell JR. Combination conventional DMARDs compared to biologicals: what is the evidence? *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:183-8.
 5. Lage-Hansen PR, Lindegaard H, Chrysidis S, Terslev L. The role of ultrasound in diagnosing rheumatoid arthritis, what do we know? An updated review. *Rheumatol Int* 2017;37:179-87.