



INQUADRAMENTO CLINICO E PRINCIPI DI TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Raffaele Scarpa

Cattedra di Reumatologia

Scuola di Specializzazione in Reumatologia

Centro di Riferimento Regionale per la Terapia Biologica
dell'Artrite Reumatoide e delle Spondiloartriti

Università degli Studi di Napoli Federico II

1

Siamo più bravi ad approcciare il problema “artrite reumatoide”?

2

Abbiamo cure più efficaci?

Criteria per la Classificazione dell'Artrite Reumatoide (ARA 1987)

- Rigidità mattutina di almeno un'ora
- Artrite di almeno tre gruppi articolari
- Artrite delle articolazioni delle mani
- Artrite simmetrica
- Noduli reumatoidi sottocutanei
- Fattore Reumatoide nel siero
- Alterazioni radiologiche tipiche
(erosioni ed osteoporosi iuxta-articolare)

**Farmaci
sperimentali**

**Methotrexate, azatioprina, D-
penicillamina**

**Antimalarici, sali d'oro,
sulfasalazina**

Corticosteroidi

**Terapia fisica, riposo,
salicilati o altri FANS**







L'approccio codificato con la
“piramide” non va oltre i 2 anni
complessivi di terapia.

Thompson P.W. 1985

Si nota infatti

la progressiva perdita della funzionalità articolare

la progressiva perdita della capacità lavorativa

una maggiore mortalità per eventi avversi legati alla terapia anti-infiammatoria

Scott D.L. 1987

....i danni articolari si sviluppano nella maggior parte dei casi nei primi due anni di malattia e sono progressivi nel tempo...

Sharp J.T. 1991

La velocità con cui il danno articolare progredisce è dipendente dall'intensità del processo infiammatorio e dal suo persistere.

Sharp J.T. 1991

Farmaci sperimentali

azatioprina, ciclofosfamide

combinazione di DMARDs

DMARDs (methotrexate)

Corticosteroidi





Il danno articolare è precoce:

erosioni: **10-26% entro 3 mesi**
75% al II anno

Van der Heijde DM et AL, 1995; Machold KP, 2002

Un ritardo di pochi mesi
nell'introduzione dei farmaci di fondo
peggiora l'outcome

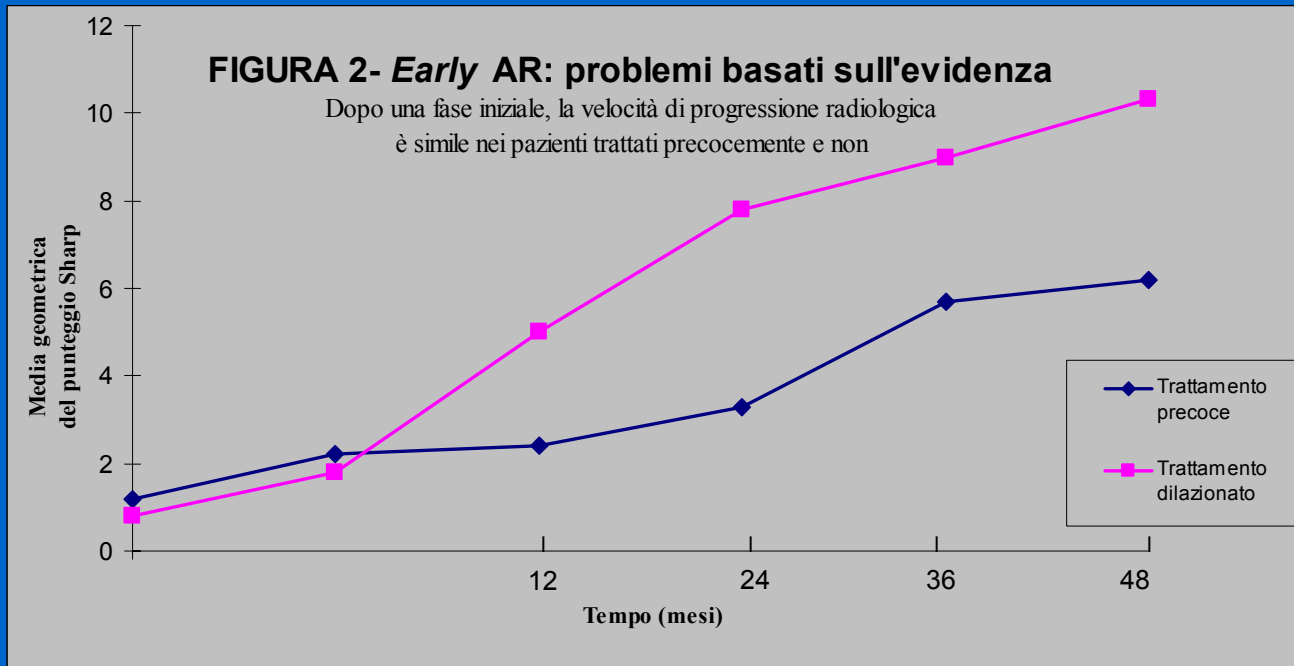
Tsakonas et Al, 2000; LandewéRBM et Al, 2002

Early AR

Ma che cosa
conosciamo dell'Early AR?

Early AR

problemi basati sull'evidenza



Early AR

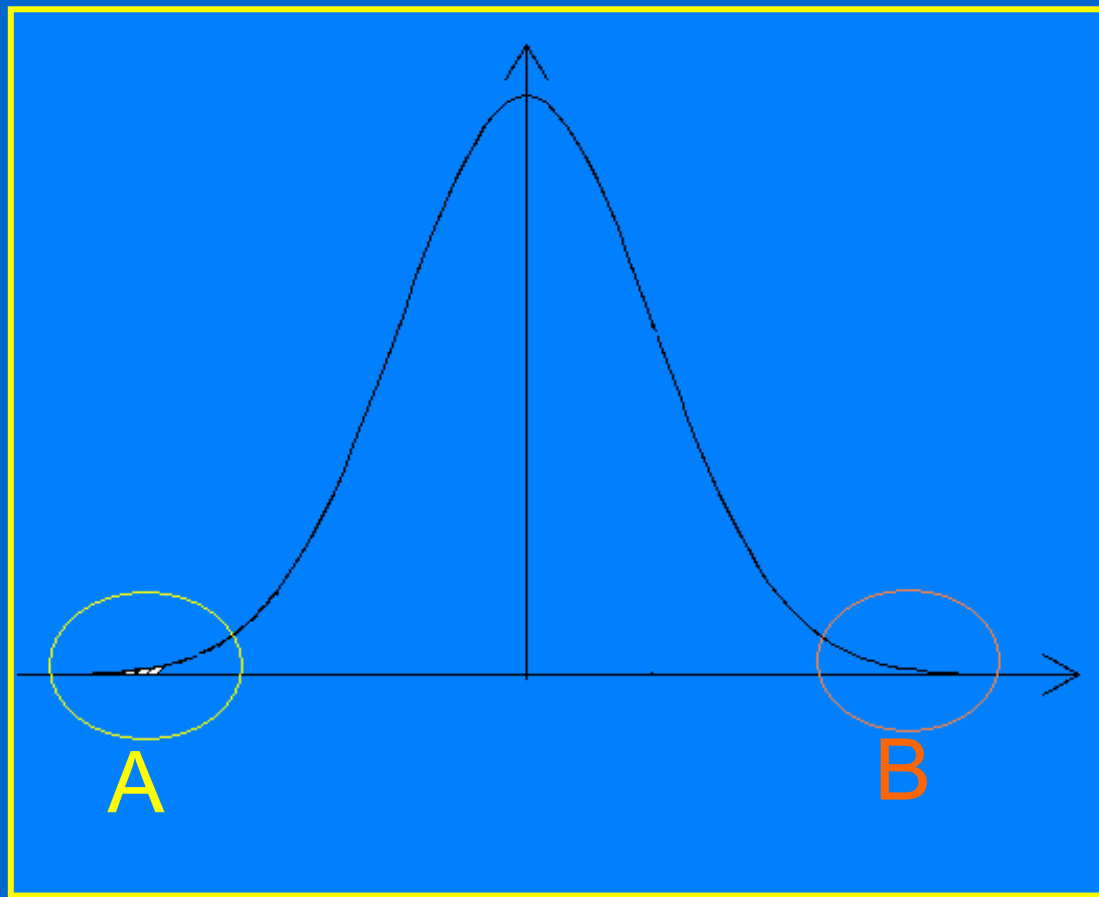
windows of opportunity

Nel primo anno di terapia i pazienti trattati con DMARDs, rispetto ai non trattati, presentano una ridotta progressione radiologica.

Dopo il primo anno la differenza fra i due gruppi tende ad annullarsi.

La terapia deve essere quindi precoce, ma anche incisiva con i farmaci di provata efficacia.

QUANDO INIZIA
L'ARTRITE
REUMATOIDE?



A = influenza

B = aterosclerosi

Genetic factors

**Enviromental
factors**



Arthritis

1

Esiste una fase pre-clinica dell'artrite reumatoide ?

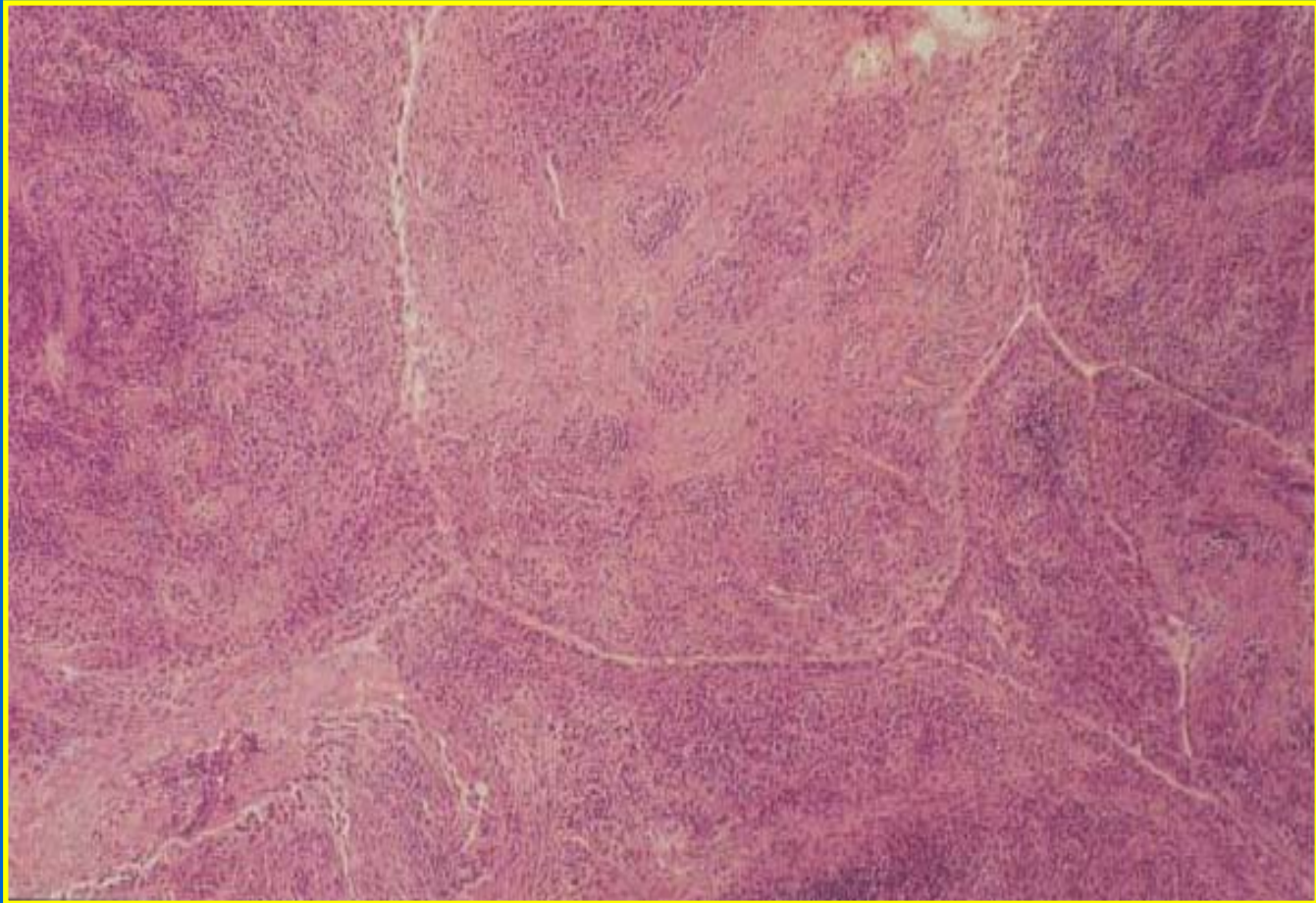
2

Esistono tests di laboratorio e/o delle indagini strumentali che possono evidenziarla?

3

Cosa intendiamo oggi per artrite?

Esiste una fase
pre-clinica?



Krean Mc et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998

Proprietà degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (anti-CCP)

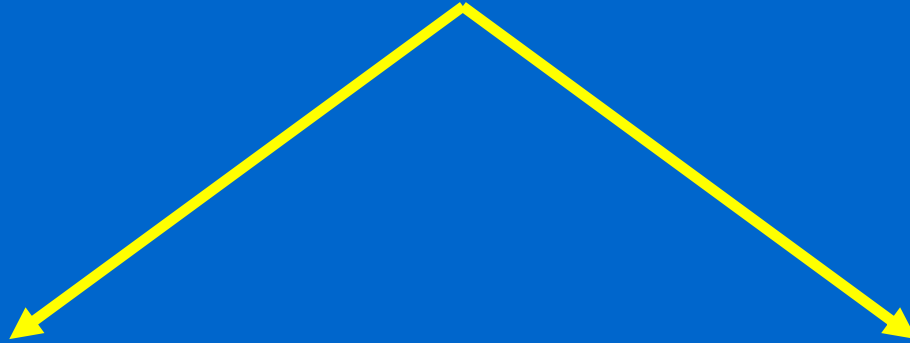
- Nel **50%** dei casi precedono la comparsa dei sintomi
- Sono **più sensibili e specifici** del fattore reumatoide
- Solo parzialmente coincidono con la positività del fattore reumatoide
- Mostrano un'associazione con l'aplotipo HLA-DR4
- Sono prodotti anche a livello articolare
- Predicono una evoluzione peggiore

**È cambiato il
concetto di sinovite?**

US e RMN dimostrano l'esistenza di una sinovite

- Nel 33% dei pazienti con articolazioni dolenti ma non tumefatte
- Nel 13% dei pazienti con articolazioni dolorabili ma non tumefatte

è evidente che esiste:



**sinovite
clinica**

**sinovite
strumentale**

Genetic factors

Enviromental factors



Smoking

Highlights

In

- tests per gli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (anti-CCP)
- utilizzo degli ultrasuoni e/o della RMN
- modifica dello stile di vita

Out

- ritardare la diagnosi e l'inizio di terapie efficaci

- **GENERAL CARE**

- **SPECIFIC THERAPY**

- **ADJUNCTIVE THERAPY**

GENERAL CARE

REST	
EDUCATION	
PAIN CONTROL	← ADJUNCTIVE DRUGS
PHYSICAL THERAPY	
OCCUPATIONAL THERAPY	
PSYCHOLOGICAL SUPPORT	

SPECIFIC THERAPY

PRIMARY CHOICE

SECONDARY CHOICE

PRIMARY CHOICE

DMARDs single or in combination
(including biologicals)

SECONDARY CHOICE

Immunosuppressants

ADJUNCTIVE THERAPY

ANALGESIC

**NON STEROIDAL ANTI-
INFLAMMATORY DRUGS**

GLUCOCORTICOIDS

Nuova diagnosi di AR

sviluppo di linee guida cliniche basate sull'evidenza

Rapido avvio del paziente al reumatologo nel caso di sospetto clinico di AR sulla base dei seguenti riscontri:

- Presenza di gonfiore a 3 o più articolazioni
- Coinvolgimento delle articolazioni MCP/MTF
- Squeeze test positivo
- Rigidità mattutina > 30 minuti

Nuova diagnosi di AR

sviluppo di linee guida cliniche basate sull'evidenza

Rapido approccio specialistico

C'è evidenza che un ritardo di 12 o più settimane nell'avvio della terapia risulta nella perdita dell'opportunità di migliorare l'outcome a lungo termine

Nuova diagnosi di AR

sviluppo di linee guida cliniche basate sull'evidenza

La positività del fattore reumatoide, degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico, l'incremento dei reattanti della fase acuta e la precoce comparsa di erosioni identificabili agli esami radiografici sono associati ad un outcome negativo.

La loro assenza alla prima visita non preclude la diagnosi o il sospetto di AR

Nuova diagnosi di AR

sviluppo di linee guida cliniche basate sull'evidenza

L'uso di FANS può mascherare i segni e i sintomi alla prima visita

I corticosteroidi non devono essere prescritti prima di una diagnosi accurata

Farmaci Biologici

Sono dei DMARDs ottenuti e “costruiti” mediante tecniche di biologia molecolare e ingegneria genetica partendo da molecole biologiche.

Farmaci Biologici anti TNF

Anticorpi Monoclonali anti TNF

INFLIXIMAB

ADALIMUMAB (D2E7)

Recettori solubili per il TNF

ETANARCEPT (recettore tipo II p75)

Biologic DMARDs in RA

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
Structure	Human mAb	sTNFR	Chimeric
Binding target	TNF- α	construct TNF- α TNF- β (LT- α)	mAb TNF- α
Binding affinity (M⁻¹)	2.3X10 ¹⁰	10 ¹⁰	1.8X10 ⁹
Half-life	~14 days	4–5 days	8–10 days
Administration	sc, liquid	sc, lyo	iv, lyo
Dose	40 mg sc eow	25 mg sc 2x wk	3 (US-10) mg/kg bw; every 8 (US-4) wk
Combination	MTX, other DMARDs, or mono	MTX (but not in Europe), or mono	MTX

Traditional DMARDs vs. TNF Antagonists

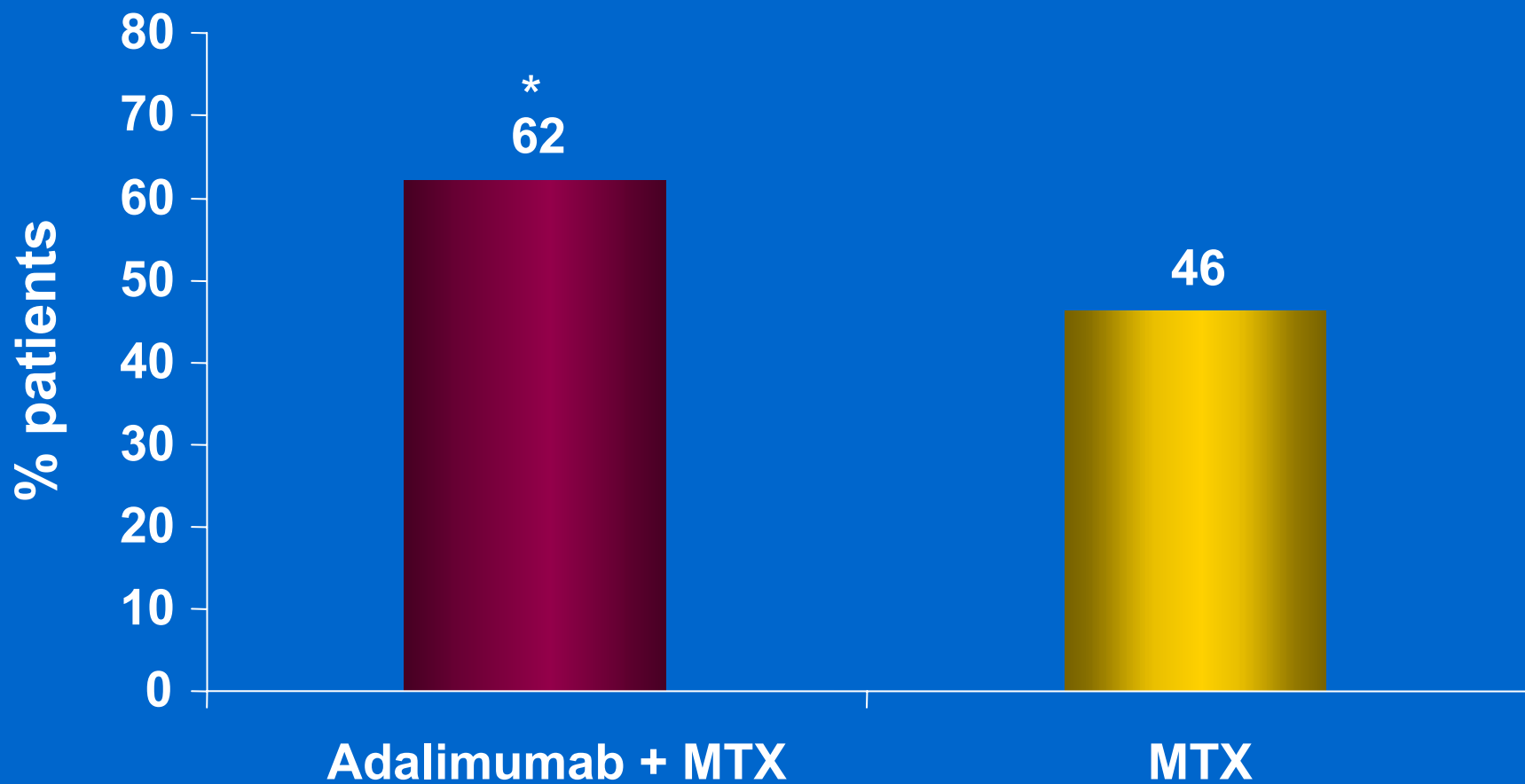
Traditional DMARDs

- Improve signs and symptoms of RA
- Have slower onset of action
- Slow radiographic progression

TNF Antagonists

- Improve signs and symptoms of RA
- Have rapid onset of action
- Inhibit radiographic progression

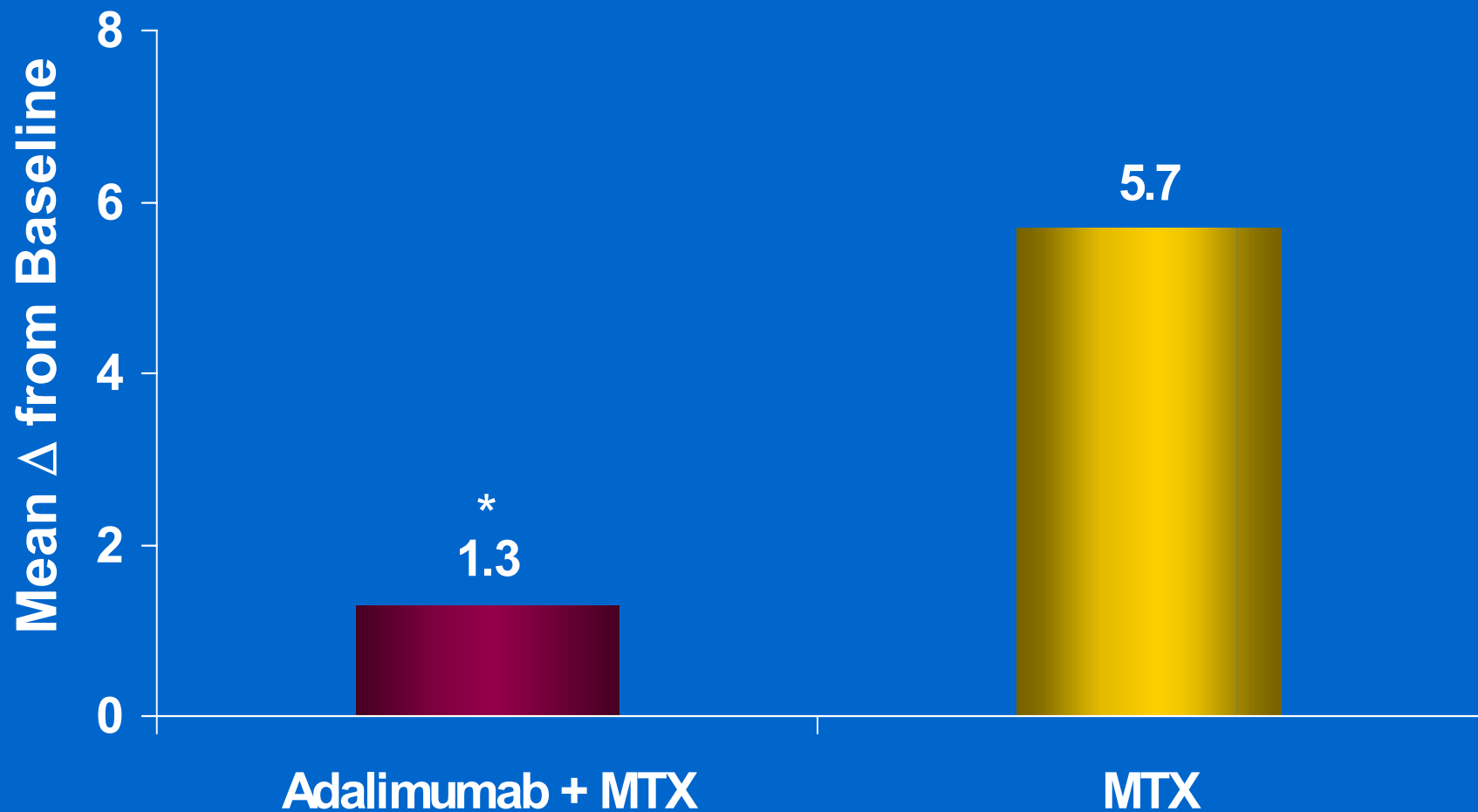
Primary Endpoint: ACR 50 Response at Week 52



* $p < 0.001$ for adalimumab + MTX vs MTX

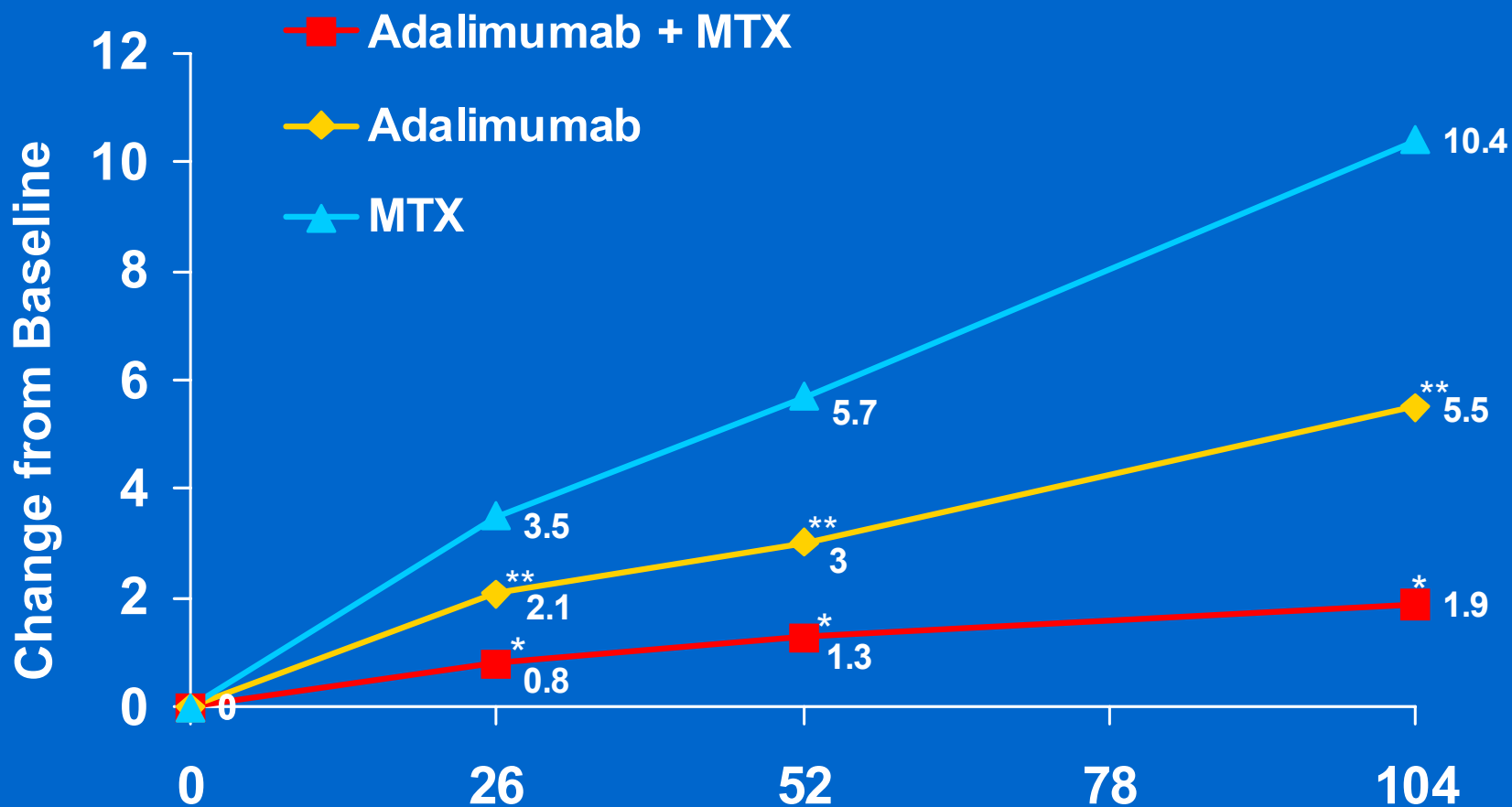
Non-responder imputation: patients who discontinue are considered non-responders

Co-primary Endpoint: Mean Change in TSS at Week 52



*p<0.001 for adalimumab + MTX vs MTX

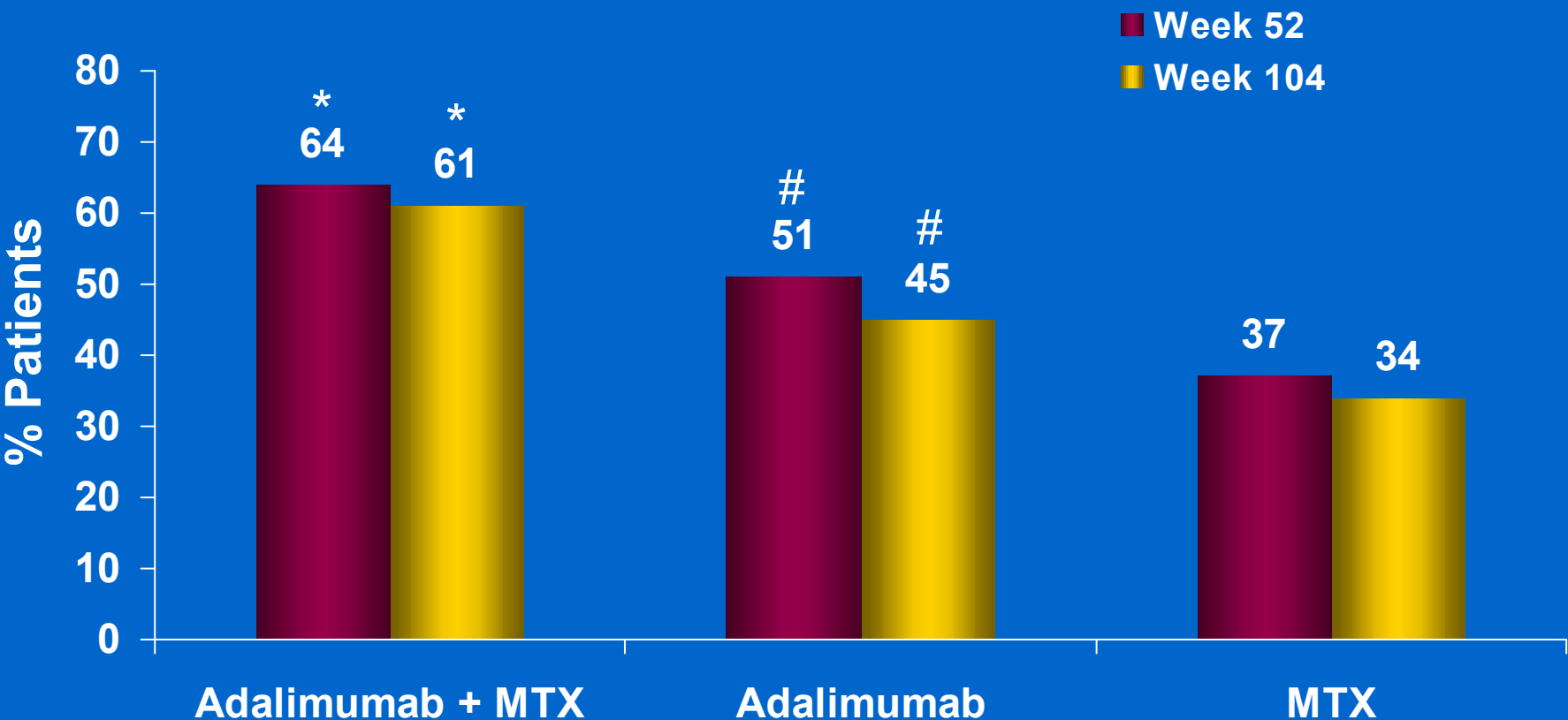
Change in Total Sharp Score



* $p < 0.001$ for adalimumab + MTX vs MTX alone and adalimumab alone

** $p < 0.001$ for adalimumab vs MTX alone

Proportion of Patients with no Radiographic Progression



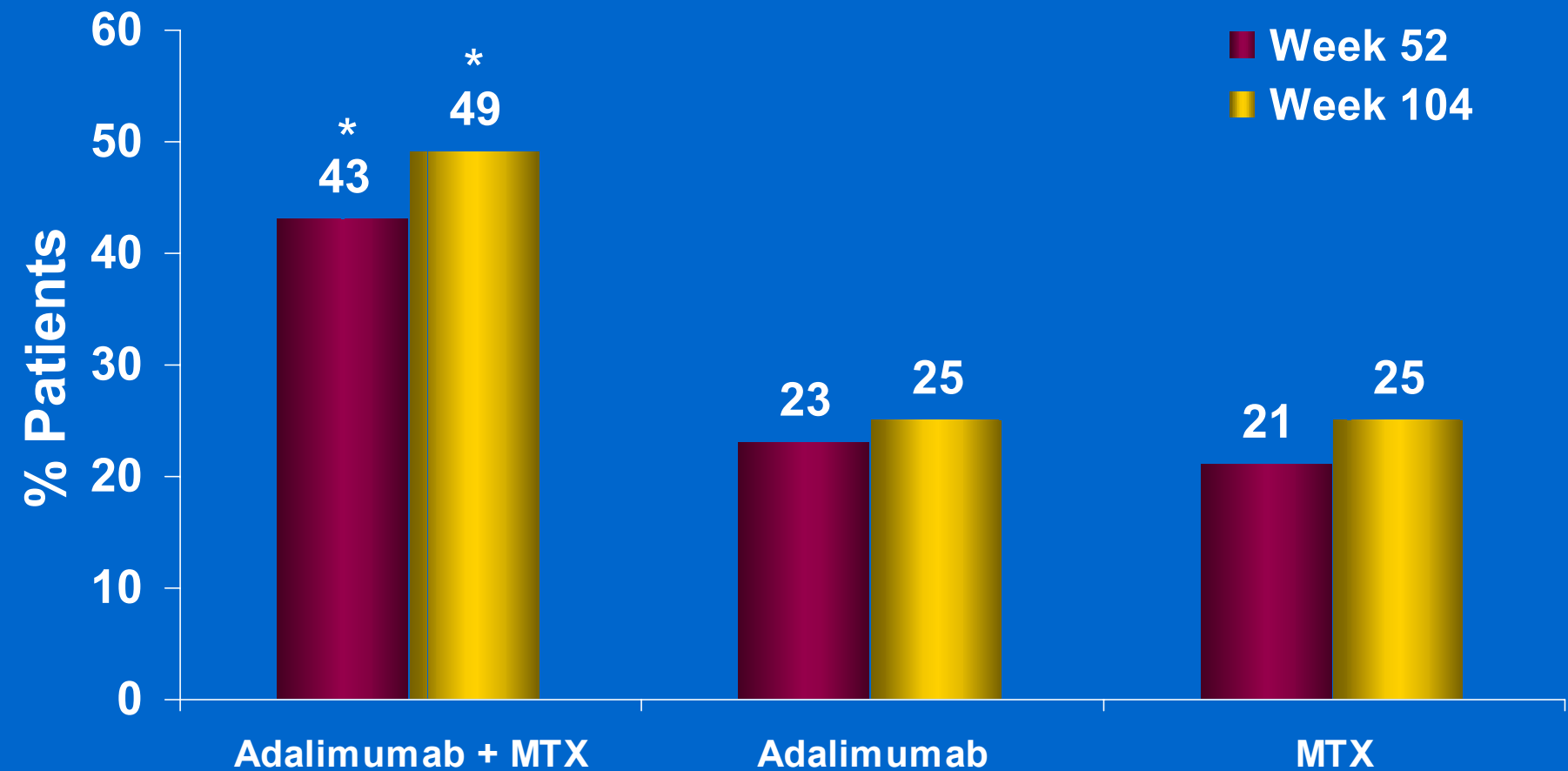
* $p < 0.01$ for adalimumab + MTX vs MTX alone and adalimumab alone

$p < 0.01$ for adalimumab vs MTX

$\Delta TSS \leq 0.5$

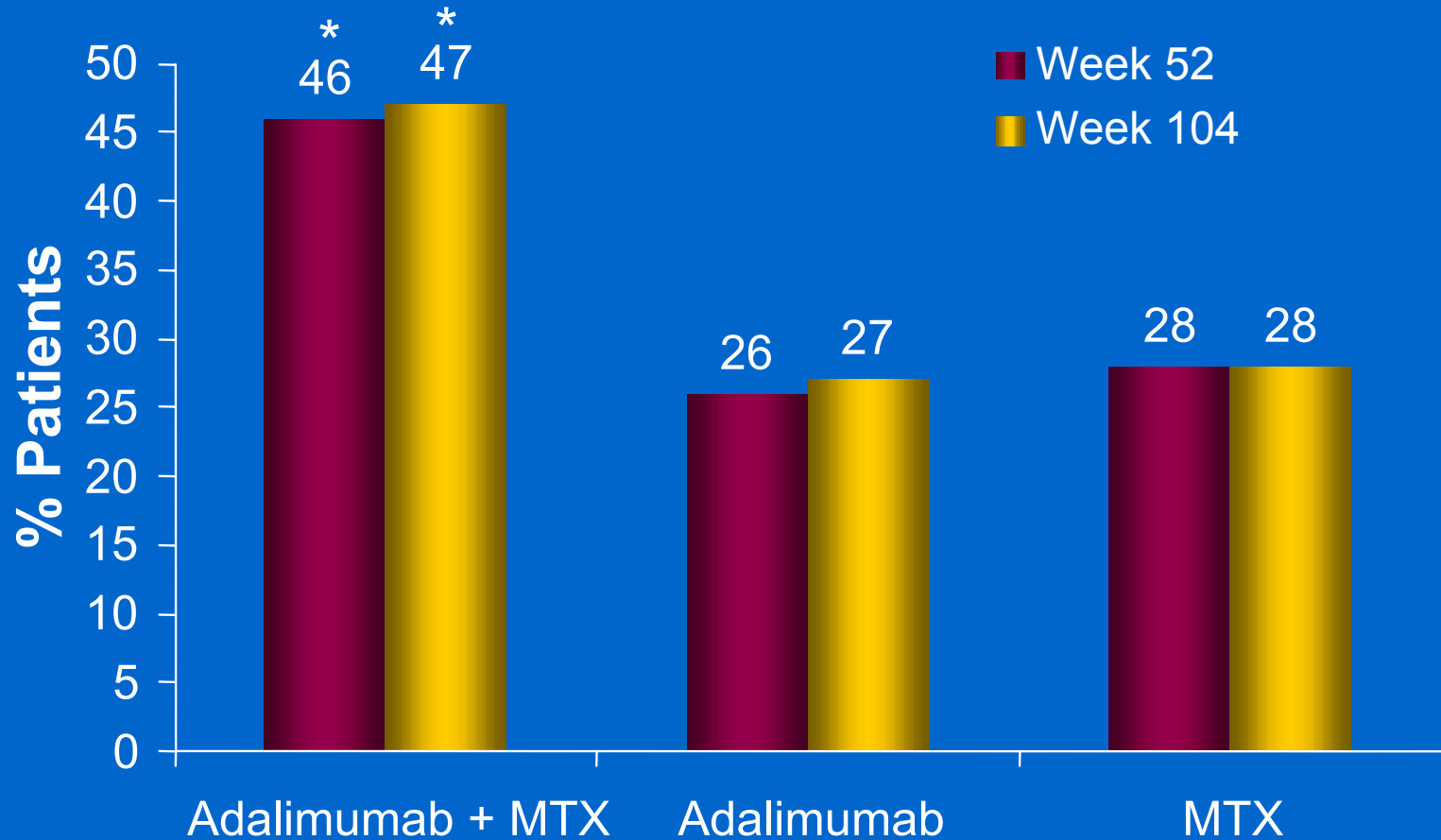
Clinical Remission

by DAS28 < 2.6



*p < 0.001 for adalimumab + MTX vs MTX alone and adalimumab alone

ACR 70 Response

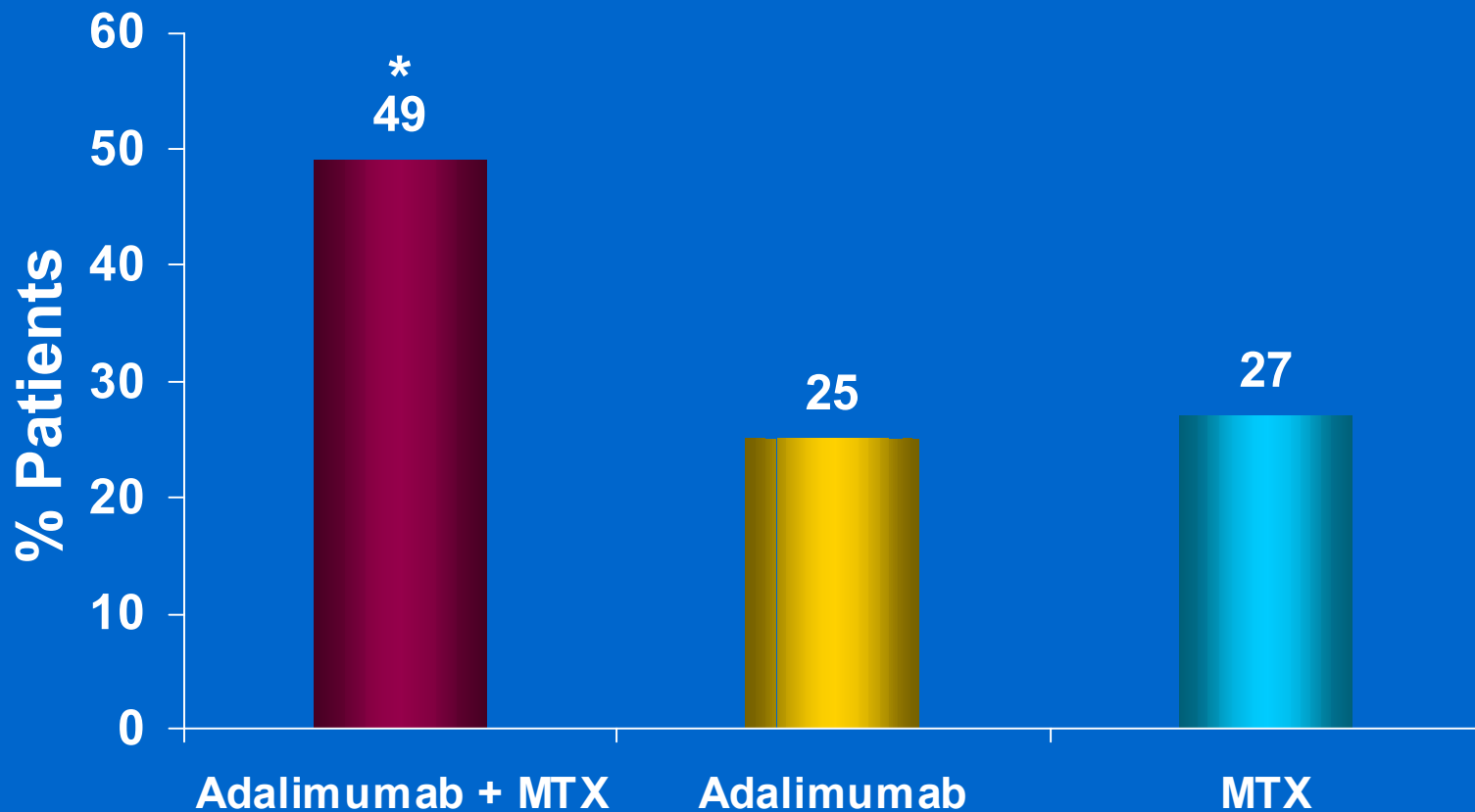


p<0.001 for adalimumab + MTX vs MTX alone and adalimumab alone

Non-responder imputation

Breedveld FC et al. ACR 2004: San Antonio, US. Abstract 15/52

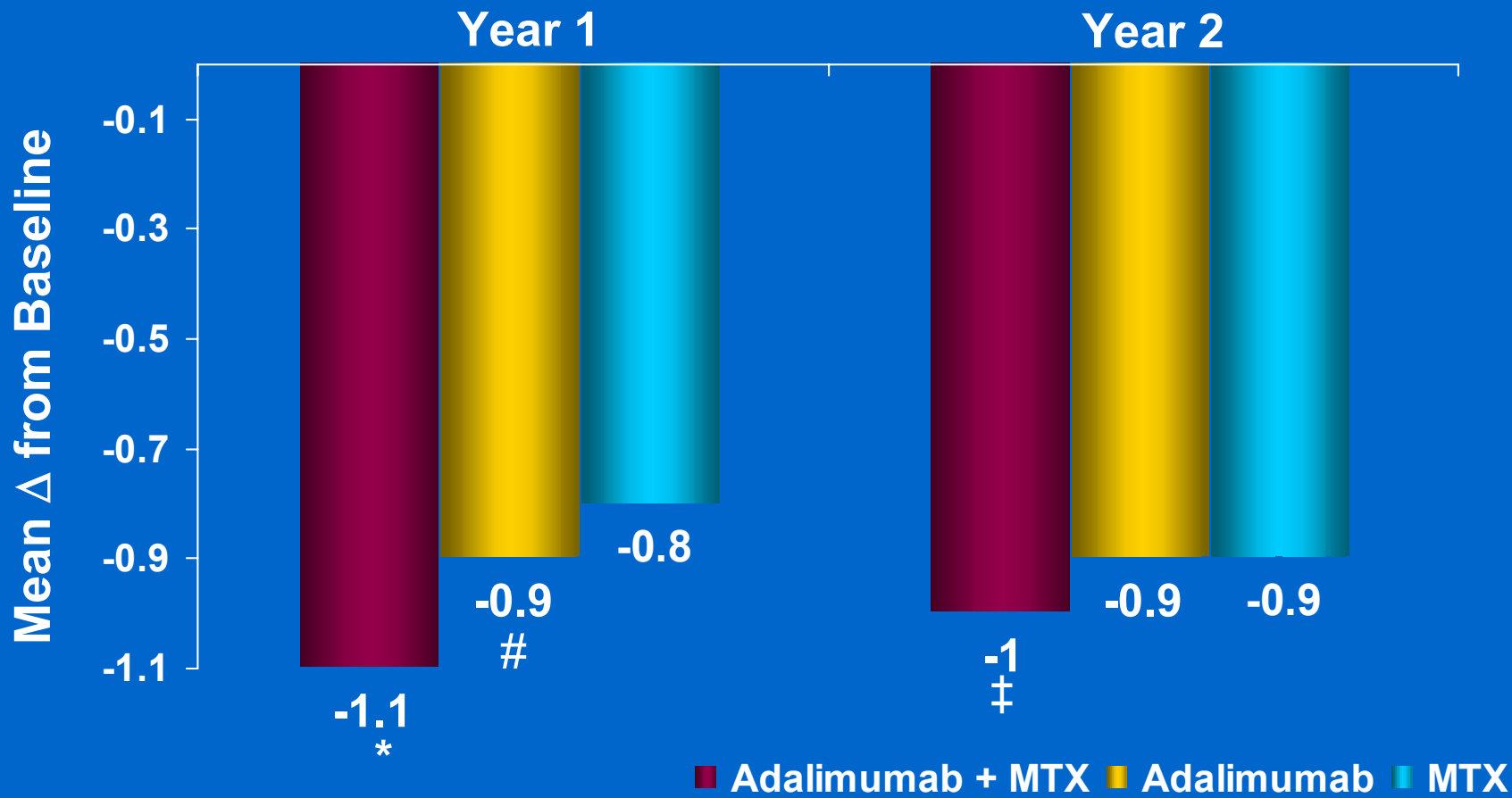
Major Clinical Response‡



* $p < 0.001$ for adalimumab + MTX vs MTX alone and adalimumab alone

‡ Subjects achieving and maintaining ACR70 response for 6 continuous months over 2 years

Improvement in HAQ (DI) Score



* $p < 0.001$ for adalimumab + MTX vs MTX

$p < 0.01$ for adalimumab + MTX vs adalimumab

† $p < 0.05$ for adalimumab + MTX vs MTX alone and adalimumab alone