



Società Italiana di Reumatologia

Linee guida per la diagnosi precoce e la terapia dell' Artrite Reumatoide

2004

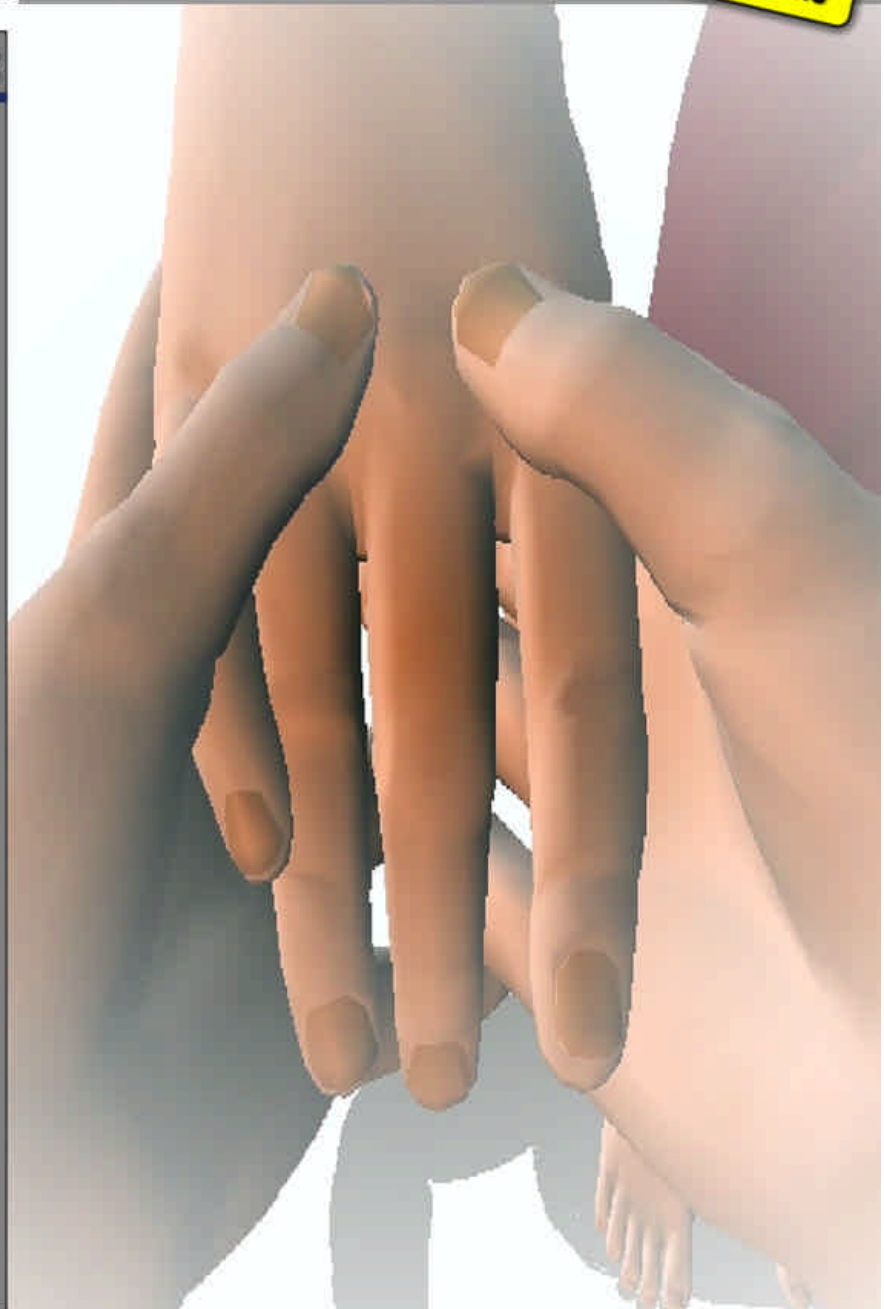
febbraio

main topics :

- > introduzione alle linee guida
- > approccio terapeutico
- > valutazione e monitoraggio
- > bibliografia
- > risorse on-line

a cura del Comitato Esecutivo SIR per lo Sviluppo delle Linee Guida

Versione
On-Line



Sommario



Introduzione alle linee guida

- introduzione alle linee guida
- interpretazione delle raccomandazioni



Trattamento farmacologico nella artrite reumatoide

- analgesici
- anti-infiammatori non steroidei (FANS)
 - tossicità gastrointestinale dei FANS
 - antiinfiammatori Cox2-selettivi
 - Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)
- strategia terapeutica nella artrite reumatoide
- farmaci biologici
- prevenzione e trattamento dell'osteoporosi da glicocorticoidi



Core-set delle misure per la valutazione dell'artrite reumatoide

- indice articolare di Ritchie
- conta articolare (28, 44 articolazioni)
- indici compositi di attività di malattia
- indici di miglioramento
 - criteri di risposta clinica EULAR
 - criteri di miglioramento ACR
 - criteri di remissione
- valutazione della progressione radiologica dell' artrite reumatoide
 - metodo di Larsen
 - metodo di Sharp modificato



Bibliografia essenziale



Risorse on-line

- linee guida sul web
- criteri classificativi
- fondazioni e associazioni
- società scientifiche
- riviste per lo specialista
- altri siti selezionati

Comitato Esecutivo per la elaborazione delle Linee Guida SIR dell' Artrite Reumatoide.

Gianfranco Ferraccioli, Fausto Salaffi, *per conto del Comitato Esecutivo S.I.R.
per lo sviluppo delle Linee Guida dell' Artrite Reumatoide*

COMITATO ESECUTIVO SIR:

Gianfranco Ferraccioli (Roma)

Ugo Fiocco (Padova)

Marcello Govoni (Ferrara)

Fausto Salaffi (Ancona)

Luigi Sinigaglia (Milano)

Francesco Trotta (Ferrara)

REVISORI:

Marina Carotti (Ancona)

Andrea Stancati (Ancona)



Introduzione alle linee guida

Nell'ultimo decennio le linee guida (LG) sono balzate prepotentemente alla ribalta causa la notevole variabilità di erogazione di prestazioni sanitarie e l'avvento della medicina basata sulle evidenze. In accordo con la definizione dell'*Institute of Medicine delle LG*, esse sono «raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche». Le LG nascono, pertanto, per rispondere ad un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

La varietà e la complessità degli strumenti impiegati impone l'uso di metodologie aggiornate, rigorose e soprattutto improntate a una totale trasparenza,



HIGHLIGHTS

Il decreto legislativo 229/99 ed il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 propongono l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni. In particolare tale decreto richiama le LG ed i percorsi diagnostico-terapeutici «allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza».

onde permettere agli utenti interessati di ripercorrere il cammino metodologico che ha

condotto alla stesura dei documenti. L'erogazione dell'assistenza, dei servizi e delle prestazioni sanitarie ai malati reumatici da parte dell'SSN è vincolata alla presenza di prove scientifiche di significativo beneficio in termini di salute.

Con queste finalità e in questo contesto normativo prende il via il progetto della *Società Italiana di Reumatologia* (SIR) per le LG con l'obiettivo di:

- produrre informazioni utili ad indirizzare le decisioni degli operatori, reumatologi e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica clinica;
- valutarne l'impatto, organizzativo e di risultato.

Interpretazione delle raccomandazioni

Nelle LG, le raccomandazioni vengono qualificate con un certo grado di **Livello di evidenza (LdE)** (o *levels of evidence*) e di **Forza della raccomandazione (FdR)** (o *strength of recommendations*), espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a C).

Il livello di evidenza (LdE) si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

La forza della raccomandazione (FdR) si riferisce, invece, alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

In altre parole, il LdP dipende dalla certezza che si può avere dell'esattezza e della precisione circa l'effetto di un intervento, mentre la FdR riguarda il grado di convinzione con cui si ritiene che una certa raccomandazione debba essere implementata.



HIGHLIGHTS




Il LdE dipende da:

- appropriatezza del disegno di studio utilizzato (qualità metodologica a priori);
- rigore e qualità di conduzione e analisi dello studio (errore sistematico);
- dimensione dell'effetto clinico ed epidemiologico misurato (errore casuale);
- appropriatezza e rilevanza degli indicatori di esito utilizzati (rilevanza clinico-epidemiologica).

La FdR dipende da:

- valutazione complessiva dell'LdP secondo quanto sopra definito;
- valutazione dell'applicabilità dello specifico comportamento, contenuto nella raccomandazione;
- tipo di difficoltà e barriere previste nell'applicazione della raccomandazione;
- accettabilità culturale e sociale della specifica raccomandazione

Esistono diversi sistemi di gradazione per le prove di efficacia e per la forza delle raccomandazioni riportati in letteratura. Il sistema da noi adottato in tema di LG dell'artrite reumatoide (AR) si basa sullo schema «storico» della *US Agency for Healthcare Research and Quality* (AHCPR) che è stato quello maggiormente utilizzato dalle principali agenzie internazionali di linee guida sino a oggi.

AHCPR livello di evidenza		AHCPR forza delle raccomandazioni	
I a	Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT)		Richiede almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura di complessiva buona qualità e consistenza che suggerisce specifiche raccomandazioni
I b	Evidenza ottenuta da almeno un RCT		
II a	Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato ben disegnato senza randomizzazione	LdE Ia, Ib	
II b	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato		Richiede disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi di correlazione e di casi	LdE IIa, IIb, III	
IV	Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli		Richiede evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli. Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità
		LdE IV	



Trattamento farmacologico dell'Artrite Reumatoide

Obiiettivo fondamentale della terapia farmacologica dell'artrite reumatoide in fase precoce è eliminare la sinovite e l'attività di malattia per prevenire il danno articolare e la disabilità funzionale. Analoga importanza assume il trattamento sintomatico del dolore.

ANALGESICI

Gli analgesici semplici (paracetamolo, da solo o in associazione a codeina, tramadolo) possono essere utilmente impiegati come sintomatici, per ridurre il dolore articolare. Possono essere utilizzati anche in aggiunta ai FANS.

ANTI-INTIAMMATORI NON-STEROIDEI (FANS)

I FANS sono efficaci nel ridurre sia la flogosi che il dolore, ma non hanno alcun effetto sulla progressione della malattia né sono in grado di prevenire il danno articolare.

Il loro meccanismo d'azione si basa principalmente sulla soppressione della sintesi prostaglandinica mediata dalla inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi (nelle sue isoforme Cox1 e Cox2).

Tra le numerose molecole disponibili la scelta deve essere effettuata in modo personalizzato nel singolo paziente tenendo conto del profilo di efficacia, della sicurezza e del costo.

La tossicità di questi farmaci – correlata al dosaggio ed alla durata della terapia – rappresenta il fattore maggiormente

limitante il loro impiego.

Tossicità gastrointestinale dei FANS

Tutti i FANS – seppure in misura e con frequenza diverse – possono provocare effetti collaterali indesiderati a carico del tratto gastroenterico (*tabella 1*).

Tabella 1: Effetti indesiderati dei FANS a livello gastro-intestinale

- Dispepsia
- Erosioni gastriche
- Ulcera peptica
- Flogosi e sanguinamento intestinale
- Perforazione
- Ematemesi e melena
- Anemizzazione secondaria a stitlicidio ematico cronico

Il meccanismo d'azione attraverso il quale tali farmaci possono indurre il danno gastroenterico è prevalentemente di tipo sistemico.

Il rischio relativo annuale di mortalità correlata agli effetti collaterali gastrointestinali indotti dall'utilizzo di FANS è di circa 4 volte rispetto a coloro che non assumono FANS. I principali fattori di rischio sono elencati in tabella 2.



EVIDENZE

Ia

Tra gli effetti collaterali più comuni – specialmente negli anziani – vanno attentamente considerati quelli gastrointestinali, la ritenzione idrica e l'ipertensione. Meno comuni, ma non meno importanti sono quelli a carico della funzionalità renale ed i fenomeni di ipersensibilità. Vanno poi considerati anche effetti collaterali meno severi come la cefalea, la tossicità epatica ed i rash cutanei.

Tabella 2: Fattori di rischio per le ulcere gastro-duodenali*

Fattori di rischio definiti

- Età avanzata
- Anamnesi positiva per pregressa patologia ulcerosa
- Dosi elevate di FANS
- Uso combinato e contemporaneo di più FANS
- Uso concomitante di cortisone
- Presenza di patologie croniche concomitanti
- Alta disabilità del paziente

Fattori di rischio correlati ad abitudini voluttuarie

- Fumo di sigaretta
- Consumo di alcoolici

*l'assunzione concomitante di anticoagulanti aumenta il rischio di emorragie gastrointestinali

In presenza di uno o più dei fattori di rischio sopra menzionati – qualora l'uso di FANS sia comunque ritenuto utile per il paziente – è consigliabile utilizzare in alternativa bassi dosaggi di steroide, oppure pensare all'impiego dei nuovi FANS Cox2-selettivi. Nei casi più complessi va istituita una adeguata gastroprotezione, tenendo in considerazione che i farmaci più efficaci al riguardo sono gli inibitori di pompa protonica (PPI) e gli analoghi delle prostaglandine (anche se meno tollerati ai dosaggi terapeutici consigliati). Meno efficaci dei PPI sono gli antagonisti dei recettori istaminici H2 ed ancor meno i cosiddetti protettori della mucosa (es. sucralfato).

Tossicità renale

L'inibizione della sintesi prostaglandinica, indotta dai FANS, può tradursi in una riduzione della perfusione renale che può risultare critica sino alla comparsa di insufficienza renale acuta specialmente in presenza di disidratazione, insufficienza cardiaca, insufficienza renale cronica, uso concomitante di diuretici e ipertensione.

Anche relativamente a tale complicanza

i soggetti anziani sono a rischio più elevato.

Al momento, non sono disponibili FANS totalmente privi di effetti collaterali a livello renale.

NUOVI ANTI-INFIAMMATORI (COX2-SELETTIVI)

I nuovi anti-infiammatori Cox2-selettivi sono caratterizzati da un minor rischio (simile al placebo in studi controllati) di effetti collaterali indesiderati a carico dell'apparato gastroenterico rispetto ai FANS tradizionali.

Relativamente alla tossicità renale studi preliminari suggeriscono che gli effetti sulla funzionalità renale dei FANS Cox2-selettivi sono paragonabili a quelli dei FANS non selettivi.

E' opportuno ricordare che i FANS Cox2-selettivi non hanno effetti sulla adesione e l'aggregazione piastrinica e pertanto il loro utilizzo non esime dall'instaurare una appropriata terapia antiaggregante nei casi ove sussista tale indicazione.



EVIDENZE

- Gli analgesici semplici andrebbero utilizzati, quando possibile, in sostituzione dei FANS
- Utilizzare sempre un singolo FANS alla volta, al dosaggio minimo efficace
- I FANS dovrebbero essere ridotti o sospesi non appena ottenuta una buona risposta con la terapia di fondo
- La gastroprotezione va considerata nei soggetti con uno o più fattori di rischio (tabella 2) ed è indicata nei soggetti anziani (> 65 anni) e/o con storia di pregressa ulcera
- I FANS dovrebbero essere evitati nei pazienti che assumono anticoagulanti, in quelli affetti da insufficienza cardiaca congestizia, sindrome nefrosica, cirrosi epatica e insufficienza renale ed utilizzati con cautela nei pazienti che assumono cortisonici

DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (DMARDs)

Si tratta di farmaci in grado di modificare il decorso della malattia e di migliorarne i sintomi. La loro attività comincia a manifestarsi dopo un periodo variabile di latenza (4-16 settimane).

Molti DMARDs si sono dimostrati anche in grado di ritardare la progressione radiologica della malattia. Per quanto attiene la tossicità dei DMARDs e le procedure suggerite per il monitoraggio terapeutico si veda la tabella 3.



EVIDENZE

Ia

Ib

- l'impiego del trattamento di fondo con DMARD dovrebbe essere istituito **il più precocemente possibile**
- il ritardo dell'inizio del trattamento con DMARD comporta effetti negativi sul decorso a medio e lungo termine della malattia
- i pazienti con malattia in fase precoce rispondono meglio al trattamento
- con rare eccezioni tutti i pazienti con artrite reumatoide sono candidati alla terapia con DMARD
- la terapia con DMARD va proseguita a lungo, allo scopo di mantenere sotto controllo l'attività di malattia

I DMARD migliorano:

Ib

gli indici articolari

Ib

la funzionalità articolare

Ib

gli indici di disabilità

Ib

l'outcome a lungo termine

Tabella 3: Sinossi delle caratteristiche dei DMARDs

DMARD	Dose	Effetti collaterali	Monitoraggio
Sulfasalazina	Via orale 500 mg/die, incrementando di 500 mg a settimana fino alla dose massima di 2-3 g/die	Nausea, rash, neutropenia, oligospermia (reversibile), alterazioni epatiche, fotosensibilità, lupus da farmaco	SGOT, SGPT ed emocromo completo al basale, quindi emocromo ogni 2 settimane e tests epatici mensilmente per i primi 3 mesi, in seguito controlli ogni 3 mesi per anno, quindi ogni 6 mesi. Controindicato in pazienti con deficit della G6PDH
Metotrexate	Via orale 7.5 mg/settimana, ed eventuale incremento di 2.5 mg ogni 6 settimane, fino a 15-20 mg/settimana. Precauzioni in soggetti anziani con insufficienza funzionale renale moderata. Per ridurre la tossicità utile l'impiego di acido folico 24 ore dopo ogni somministrazione. Sconsigliata associazione di cotrimossazolo. Non usare in gravidanza.	Alopecia, rash, nausea, disturbi gastrointestinali, in particolare diarrea, fibrosi epatica, alveolite fibrosante leucopenia, ulcere orali, nodulosi reumatoide	Al basale emocromo, azotemia ed elettroliti, SGOT, SGPT, rx torace, sierologia per epatite B e C. Emocromo ogni settimana per le prime 6 settimane, in seguito mensilmente. SGOT, SGPT ogni mese, azotemia ed elettroliti ogni 6-12 mesi (controlli ravvicinati nel sospetto di ridotta funzionalità renale). Sospendere il farmaco in caso di aumento persistente delle transaminasi epatiche (due volte il valore normale) e di ipoalbuminemia. Evitare l'assunzione di alcolici
Leflunomide	Somministrazione orale. Dose iniziale e di mantenimento con 10-20 mg/die.	Diarrea, rash, perdita dei capelli, ipertensione, nausea, incremento di SGOT, SGPT	SGOT e SGPT, pressione arteriosa prima dell'inizio del trattamento, quindi periodicamente. Emocromo completo al basale, quindi ogni 2 settimane per i primi 6 mesi, in seguito ogni 8 settimane. In presenza di aumento persistente delle transaminasi epatiche, sospendere il farmaco ed attuare le procedure di wash-out.
Idrossiclorochina	Via orale, 6.5 mg/kg/die (400 mg al giorno)	Tossicità retinica, Rash, nausea, vomito, diarrea, crampi, incubi, psicosi, convulsioni, atassia, anemia aplastica, esacerbazione di porfiria, possibile ripresa di psoriasi.	Visita oculistica al basale. Controllo oculistico ogni 6-12 mesi per monitorare eventuale comparsa di disturbi del visus.
Penicillamina	Via orale 150 mg al giorno per due settimane, successivo incremento di 150 mg ogni 2 settimane fino a 600 mg dopo 2 mesi. Eventuale ulteriore incremento di 150 mg al mese, fino alla dose di 900 mg dopo 4 mesi.	Rash, nausea, disgeusia, proteinuria, pancitopenia, miastenia, pemfigo, lupus da farmaco, febbre.	Al controllo basale: emocromo, azotemia, creatinina, elettroliti ed esame delle urine. Ripetere dopo la prima-seconda settimana, fino al raggiungimento del dosaggio stabile, quindi mensilmente. Utile emocromo la settimana successiva l'incremento del farmaco
Sali d'oro (aurotiomalato di sodio)	Test iniziale con 10 mg, per passare a 50 mg/settimana. Valutare l'intervallo tra le somministrazioni e la posologia del farmaco in base alla risposta clinica, fino alla dose massima di 1g	Rash, ulcere orali, epatite, colite, proteinuria nefrosica, pancitopenia, anemia aplastica, neuriti, raramente encefalite	Emocromo ed esame delle urine al basale, in seguito dopo ogni somministrazione del farmaco
Ciclosporina	2.5 mg/Kg, salendo ogni mese di 0.5-1 mg/kg sino a 5 mg/kg/die compatibilmente con la tollerabilità'. Controindicata in pazienti con ipertensione mal controllata	Ipertensione arteriosa, riduzione del filtrato renale, parestesie, tremore, cefalea, ipertricosi, iperplasia gengivale, nausea.	SGOT, SGPT, emocromo azotemia e creatinina ogni 2 settimane fino alla dose di mantenimento. Controllo periodico dei valori pressori, degli indici epato-renali e dell'emocromo. Ridurre il dosaggio del 30% per aumenti della creatininemia > 30% rispetto ai valori basali. Sospendere il farmaco per aumenti della creatininemia > 50%
Azatioprina	2 mg/Kg (100-150 mg/die). Ridurre la dose del 30% in caso di terapia di associazione con allopurinolo	Leucopenia, vertigini, vomito, pancreatite, febbre, brividi, mialgie, artralgie, ipotensione, anemia megaloblastica, aplasia eritride, infezioni se usata insieme con cortisonici, ulcerazioni del faringe	Emocromo, SGOT, SGPT, amilasi creatinina al basale. Ripetere ogni 1-2 settimane dopo variazione del dosaggio, quindi ogni 1-3 mesi.

Strategia terapeutica nell'Artrite Reumatoide

"RA should be treated as early as possible with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) to control symptoms and delay disease progression"

La strategia terapeutica deve basarsi sull'accurata valutazione degli indicatori prognostici attualmente disponibili (tabella) e rivelarsi maggiormente predittivi nei confronti dell'evoluitività della malattia.

Nel caso di **fattori prognostici non severi** (in particolare assenza di erosioni alla valutazione basale) è indicato iniziare la terapia con antimalarici di sintesi (preferibilmente idrossiclorochina* o, in alternativa clorochina) in associazione agli steroidi a basso dosaggio (< 7.5 mg/die di equivalente prednisonico).

* Sebbene per l'idrossiclorochina non sia stata



EVIDENZE

dimostrata la capacità di ritardare la progressione radiologica della malattia il suo favorevole profilo di tollerabilità e i dati emersi in letteratura ne consigliano, comunque, l'utilizzo in fase precoce .

Nel caso di **fattori prognostici negativi** (in particolare presenza di erosioni alla valutazione basale) è indicato iniziare la terapia di fondo con methotrexate (monoterapia) trattandosi, al momento del farmaco di fondo di riferimento.

Alla luce dei dati sino ad ora disponibili il methotrexate e la sulfasalazina sono i farmaci con miglior profilo efficacia/tossicità.

Valide alternative all'impiego del methotrexate sono da ritenersi:

Ia leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina A, sali d'oro per via intramuscolare

Se dopo 3 mesi non si registra una soddisfacente risposta terapeutica (persistendo indicatori di attività di malattia, ovvero un valore di Disease Activity Score (DAS 44) compreso tra 2.4 e 3.7) è indicato l'incremento del dosaggio del methotrexate (fino a 20 mg/settimana) o il passaggio verso una terapia di combinazione

Ib methotrexate + sulfasalazina + Idrossiclorochina

Ib methotrexate + ciclosporina A

Ib methotrexate + leflunomide

Le associazioni sopra indicate sono ritenute quelle attualmente più utilizzate, per le quali esistono evidenze di maggiore efficacia rispetto alla monoterapia..

Tabella 4. Fattori prognostici sfavorevoli nell'artrite reumatoide all'esordio

- elevato numero di articolazioni dolenti e/o tumefatte
- elevati valori della VES e della PCR
- positività del fattore reumatoide
- precoce comparsa di erosioni
- elevati livelli di incapacità funzionale , disabilità (es. HAQ)
- avverse condizioni socio-economiche
- basso grado di scolarità

In *casi selezionati* di AR aggressiva può essere considerata una terapia di combinazione con due o più DMARDs come “starting therapy”.



DEFINIZIONE DI ARTRITE REUMATOIDE AGGRESSIVA

Suggerimenti clinici per l'inquadramento ambulatoriale della AR aggressiva

AR accertata entro 2 anni

fattore reumatoide
positivo

+

10 o più articolazioni TUMEFATTE
da almeno 6 settimane

+

1 articolazione positiva in più per
EROSIONE documentata
radiologicamente entro 6 mesi

AR accertata da oltre 2 anni ed entro 5 anni

fattore reumatoide
positivo

+

10 o più articolazioni
TUMEFATTE da almeno 6
settimane

fattore reumatoide
negativo

+

10 o più articolazioni
TUMEFATTE da almeno 6
settimane

Oppure

1 articolazione positiva in più per
EROSIONE documentata
radiologicamente entro 6 mesi

+

1 articolazione positiva in più
per EROSIONE documentata
radiologicamente entro 6 mesi

FARMACI BIOLOGICI

Se dopo 3 mesi di terapia di combinazione non si osserva una soddisfacente risposta è indicato l'utilizzo dei **nuovi farmaci biologici** (in alternativa o in associazione al Methotrexate, o in un prossimo futuro ad un altro DMARD), la cui azione principale è caratterizzata dal blocco selettivo di citochine ritenute importanti nella sequenza patogenetica della malattia.

Al momento attuale gli agenti anti-citochina più efficaci disponibili sono quelli diretti contro il TNF-alfa.

- **Infliximab:** anticorpo monoclonale chimerico (75% umano e 25% murino) somministrabile per via e.v. ad intervalli di 6-8 settimane dopo una prima fase di induzione con somministrazioni più ravvicinate ai tempi 0 - 2 - 6 settimane. La terapia con Infliximab richiede la contemporanea somministrazione di methotrexate che riduce la produzione di Ab. anti-chimera. Agisce sia sul TNF α solubile che su quello di membrana
- **Etanercept:** proteina di fusione composta dalla porzione p75 del recettore solubile per il TNF assemblato ad una componente Fc anticorpale somministrabile per via sottocutanea 2 volte alla settimana. Agisce sia sul TNF α solubile che sulla Linfotossina (TNF- β)

- **Adalimumab:** indistinguibile per struttura e per funzionalità dalle immunoglobuline umane (IgG1), l'adalimumab agisce bloccando l'interazione tra il TNF- α ed i suoi recettori specifici di superficie p55 e p75. La dose standard del farmaco è di 40 mg/2 settimane per via sottocutanea, in monoterapia o in combinazione con methotrexate o altri DMARDs.

Numerosi studi clinici controllati vs placebo hanno dimostrato che la somministrazione di questi farmaci in monoterapia o in associazione con methotrexate migliorano i segni e i sintomi di malattia, agiscono rapidamente ed in maniera prolungata, migliorano la funzione fisica, la qualità della vita e rallentano significativamente la progressione del danno anatomico.

Relativamente ai possibili effetti indesiderati una sorveglianza particolarmente attenta andrà istituita nei confronti dell'insorgenza di processi infettivi.

L'attuale collocazione di **Anakinra** (antagonista ricombinante umano del recettore per l'IL-1) nel trattamento della artrite reumatoide in fase precoce non è ancora stata definita. Alcuni trial clinici ne hanno documentato l'efficacia sia nei confronti della riduzione della progressione radiologica che nei confronti della attività di malattia.



EVIDENZE

- Ogni paziente con artrite reumatoide è candidato alla terapia con DMARDs
- La terapia con DMARDs andrebbe iniziata il più precocemente possibile
- Nella scelta dei DMARDs da utilizzare è necessario tenere in debita considerazione anche le preferenze del paziente
- Al momento attuale non esistono sufficienti evidenze che giustificano – come approccio iniziale - il ricorso routinario ad una terapia di combinazione con DMARDs nell'artrite reumatoide di esordio recente, ma solo in casi selezionati.
- L'approccio iniziale con methotrexate in monoterapia appare la scelta più diffusa nelle forme con indicatori prognostici di severità.
- Il ricorso ai nuovi farmaci biologici - allo stato attuale delle conoscenze - va riservato ai pazienti nei quali la terapia con due DMARDs si sia rivelata inefficace.
- Al fine di perseguire l'obiettivo del raggiungimento del controllo della malattia nel più breve tempo possibile si raccomandano periodiche e frequenti rivalutazioni (ogni 3 mesi) per verificare l'efficacia della terapia e mettere in atto gli opportuni aggiustamenti.

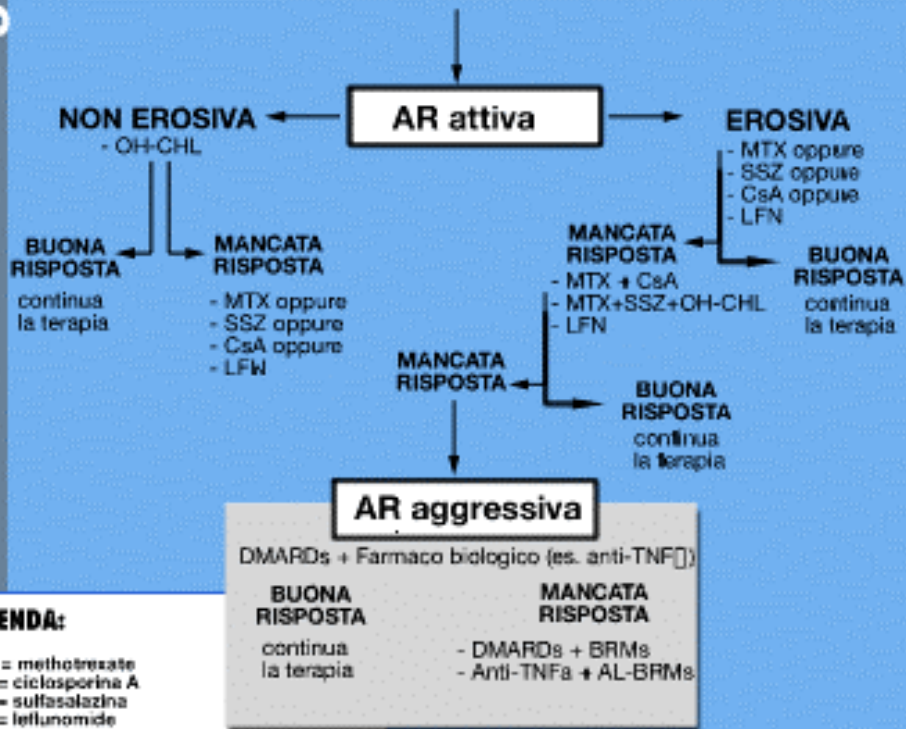
ALGORITMO TERAPEUTICO

Medico di Medicina Generale

- > Invio precoce allo specialista reumatologo (Red Flags)
- > Astensione dal trattamento steroideo
- > Farmaco-sorveglianza

- > Inquadramento diagnostico
- > Valutazione basale della attività di malattia e degli indicatori prognostici sfavorevoli
- > Inizio del trattamento
- > Informazione ed educazione del paziente

Reumatologo



modificato da: Ferraccioli G, Valentini G, Valesini G, Bombardieri S: Clin.Exp.Rheumatol.2001; 19:621-4

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi da glicocorticoidi

La terapia protratta con corticosteroidi comporta, nell'artrite reumatoide, svariati effetti collaterali, tra i quali la perdita di densità minerale ossea che conduce ad una osteoporosi secondaria e ad un aumento del rischio di frattura. Questa complicanza rappresenta, indubbiamente, la conseguenza clinica più importante del trattamento corticosteroidico protratto. Le fratture da fragilità rappresentano, infatti, un onere clinico supplementare di grande rilevanza e condizionano in misura significativa la qualità della vita, già severamente compromessa, in questi pazienti.



EVIDENZE

Pazienti che iniziano un trattamento con glicocorticoidi (equivalente prednisonico ³ 5 mg /die) con un programma di trattamento ³ 3 mesi)

Modifica dei fattori di rischio per osteoporosi (abolizione del fumo e dell'alcool)	Ib
Incoraggiamento (quando possibile) dell'attività fisica in carico.	Ib
Valutazione della densità minerale ossea vertebrale e femorale	Ia
Supplementazione con almeno 1000 mg/die in calcio*	Ib
Supplementazione con vitamina D o con metaboliti attivi*	Ia
Trattamento con bisfosfonati nella donna in postmenopausa e nel maschio se T-score ≤ -1 **	Ia
Trattamento con bisfosfonati nella donna in premenopausa se T-score < -1.5 DS**	Ia

*La supplementazione con calcio e vitamina D, sia sotto forma di vitamina D3 che in forma attivata, risulta in grado di prevenire la perdita di densità minerale ossea in pazienti in trattamento con corticosteroidi ad una dose media pari o inferiore a 15 mg al giorno (in prednisone equivalente) e deve, pertanto, essere prescritta a tutti i pazienti in trattamento o in procinto di essere trattati con corticosteroidi

**I risultati di studi randomizzati e controllati indicano che i bisfosfonati sono efficaci, sia nella prevenzione che nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glicocorticoidi. Sulla base di questi dati, gli aminobisfosfonati, in particolare alendronato e risedronato, dovrebbero essere considerati, attualmente, gli agenti di prima scelta nei pazienti con osteoporosi da glicocorticoidi o nei pazienti che iniziano un trattamento corticosteroidico protratto e che sono a rischio di fratture da fragilità

**Pazienti trattati con glicocorticoidi da più di 3 mesi (equivalente prednisonico \approx 5 mg/die)**

- Modifica dei fattori di rischio per osteoporosi (abolizione del fumo e dell'alcool)
- Incoraggiamento (quando possibile) dell'attività fisica in carico
- Indagini di laboratorio atte ad escludere altre forme di osteoporosi secondaria §
- Supplementazione con almeno 1000 mg/die in calcio
- Supplementazione con vitamina D e con metaboliti attivi
- Misurazione della densità minerale ossea §§:
- In presenza di valori normali (T-score > -1) follow up e misurazione annuale
- Terapia ormonale sostitutiva quando indicato***

Se T-score < -1 :

- Trattamento con aminobisfosfonati (alendronato- risedronato)
- In presenza di controindicazioni o di intolleranza considerare un farmaco di seconda scelta (bisfosfonati di I generazione (**etidronato ciclico**), o calcitonina****

§ Una valutazione generale nei pazienti che utilizzano corticosteroidi e che presentano una frattura vertebrale da fragilità dovrebbe comprendere l'esecuzione di esami di laboratorio di primo livello come la calcemia, la calciuria, il paratormone, la funzione renale ed epatica, la fosfatasi alcalina, l'emocromo, il TSH, l'elettroforesi sieroproteica ed il dosaggio del testosterone nel maschio.

III

§§ In donne postmenopausali con artrite reumatoide che assumono corticosteroidi, il rischio di fratture vertebrali è risultato essere pari a 6 volte superiore ai controlli per una riduzione di una deviazione standard di densità minerale a livello della colonna lombare.

Ib

*** Dati pubblicati in letteratura indicano che la terapia ormonale sostitutiva è in grado di prevenire la perdita d'osso in donne postmenopausali trattate a lungo con dosi medio-basse di corticosteroidi e che questa prassi è consigliata quando esistano segni di ipogonadismo o sussistano condizioni cliniche permissive nei confronti di una terapia ormonale sostitutiva

Ib

**** Sulla base dei dati disponibili, la calcitonina iniettabile o per via endonasale, può essere utilizzata nella prevenzione o nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glicocorticoidi, ma non deve essere considerata un agente di prima scelta in quanto non esiste una dimostrazione di efficacia antifratturativa, disponibile per altri agenti farmacologici

III



Core-set delle misure per la valutazione dell'artrite reumatoide

Il numero minimo di variabili essenziali per la valutazione dello stato di attività di malattia è definito "core set". Vengono prese in considerazione 6 variabili di processo (che valutano lo stato della malattia in un momento preciso) e 2 variabili di esito (misure del risultato del processo di malattia).

Misure attività (o di processo)

- numero di articolazioni dolenti
- numero di articolazioni tumefatte
- valutazione del dolore da parte del paziente, mediante scala analogica visiva
- valutazione della disabilità fisica
- valutazione dell'attività globale di malattia da parte del paziente
- valutazione dell'attività globale di malattia da parte dell'esaminatore
- reattanti della fase acuta (VES o PCR)

Misure di outcome (o di esito)

- valutazione radiologica del danno articolare

Conta articolare (28, 44 articolazioni)

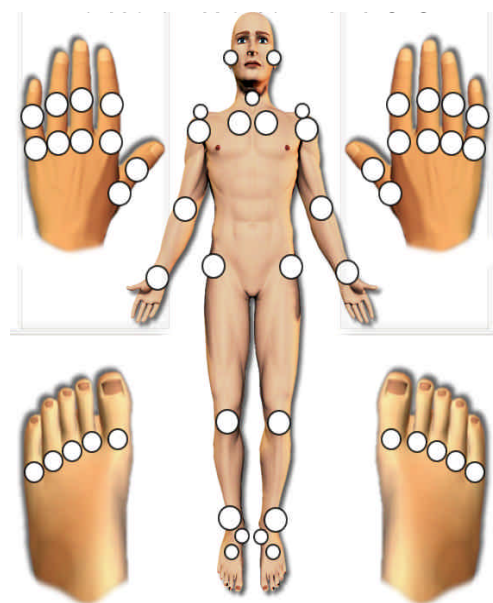
La dolorabilità e la tumefazione vengono valutate separatamente in quanto forniscono informazioni sostanzialmente diverse. La dolorabilità è maggiormente soggetta a oscillazioni e correla con il dolore, mentre la tumefazione è in relazione con i reattanti della fase acuta ed è più direttamente predittiva di danno articolare. Per il calcolo del DAS è richiesta la valutazione della tumefazione in 44 articolazioni. Ogni articolazione viene valutata separatamente mediante una scala 0-1 (0= nessuna tumefazione ; 1= tumefazione). I punteggi delle singole articolazioni vengono poi sommati.

INDICI ARTICOLARI

Indice di Ritchie

Esistono diversi sistemi di conta delle articolazioni dolenti e/o tumefatte, che si differenziano fra loro per numerosi aspetti. Il fattore distintivo più importante è il numero di articolazioni considerate. Il core set dell'ACR valuta 68 articolazioni, mentre l'EULAR ha approvato un sistema di valutazione che ne comprende solo 28. Per il calcolo del DAS è richiesto l'indice di Ritchie (figura) che valuta la dolorabilità, discriminando la severità del coinvolgimento delle singole articolazioni.

INDICE DI RITCHIE (0-78)



INDICI COMPOSITI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA

Gli indici compositi di attività di malattia sono espressi non da una singola variabile, ma da un "core set" di misure cliniche, funzionali e di laboratorio. Ciò consente la migliore comparabilità fra pazienti o gruppi di pazienti e la maggiore potenza e sensibilità nel monitorare le variazioni cliniche nel tempo. Gli indici compositi di attività di malattia dovrebbero essere inclusi in tutti i trial clinici al fine di consentire una migliore valutazione clinica e la risposta al trattamento

Disease Activity Score (DAS)

I vantaggi di poter disporre di un unico indice di attività di malattia, nei confronti di diverse variabili sono rappresentati da:

- risultati non conflittuali
- nessuna necessità di test multipli
- maggiore potenza

Il DAS è un indice creato su basi statistiche che riunisce: articolazioni dolenti, articolazioni tumefatte, VES ed attività globale di malattia.

Il DAS è basato sull'atteggiamento terapeutico dei reumatologi nella pratica

clinica quotidiana ma è stato validato con precisione nelle sperimentazioni cliniche.

Lo stato generale di salute può essere sostituito con la valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente con scala analogica visiva di 100 mm.

Se non sono disponibili né lo stato generale di salute né la valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente, può essere calcolato un DAS a 3 componenti utilizzando la formula specifica.

Il DAS originale (con una più completa valutazione articolare) ed il DAS28 non sono intercambiabili. IL DAS28 fornisce valori più elevati rispetto al DAS originale.

Simple Disease Activity Index (SDAI)

Recentemente proposto come indice composito di attività di malattia è risultato comparabile in termini di sensibilità al DAS e ai criteri di risposta ACR.

Tale indice comprende i seguenti parametri: articolazioni dolenti, articolazioni tumefatte, valutazione dello stato di salute (sia da parte del medico che del paziente) su scala analogica visiva, e PCR (mg/dl).



FORMULE PER IL CALCOLO DEGLI INDICI

DAS originale con quattro variabili:

$$DAS = 0,53938 \sqrt{(RAI)} + 0,06465(SW44) + 0,330 \ln(VES) + 0,00722(GH)$$

DAS originale con tre variabili:

$$DAS = 0,53938 \sqrt{(RAI)} + 0,06465(SW44) + 0,330 \ln(VES) + 0,224$$

DAS28 con quattro variabili:

$$DAS28 = 0,56 \sqrt{(TEN28)} + 0,28 \sqrt{(SW28)} + 0,70 \ln(VES) + 0,014(GH)$$

DAS28 con tre variabili:

$$DAS28 = (0,56 \sqrt{(TEN28)} + 0,28 \sqrt{(SW28)} + 0,70 \ln(VES)) + 1,08 + 0,16$$

Formula per trasformare il DAS in DAS28

$$DAS28 = 1,072(DAS) + 0,938$$

SDAI:

$$SDAI = TEN28 + SW28 + GH_{medico} + GH_{paziente} + PCR$$

Legenda:

TEN28 = numero di articolazioni dolenti (0-28)

SW28 = numero di articolazioni tumefatte (0-28)

ln(VES) = logaritmo naturale della velocità di eritrosedimentazione

GH = stato globale di salute o valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente (con scala analogica visiva di 100 mm)

RAI = Indice articolare di Ritchie (0-78)

SW44 = numero di articolazioni tumefatte (0-44)

INDICI DI MIGLIORAMENTO

I criteri di risposta clinica dell'EULAR si basano sui valori assoluti e sulle variazioni del DAS; utilizzano pertanto solo 3 o 4 variabili del core set. Permettono di classificare la risposta al trattamento come buona, moderata o assente.

I criteri di miglioramento dell'ACR si basano sulle modifiche di tutte e sette le variabili del core set. Questo tipo di valutazione è dicotomica: miglioramento SI / NO.

Entrambi i metodi sono ritenuti validi nelle sperimentazioni cliniche. Come criterio per definire l'artrite reumatoide attiva l'EULAR considera un DAS >2,4 (DAS28 \geq 3,2), mentre l'ACR richiede che tutte e sette le variabili del core set all'inizio risultino >0.

La performance dei criteri di miglioramento dell'ACR e di quelli di risposta dell'EULAR è stata confrontata in diversi studi e si è dimostrato che è sostanzialmente sovrapponibile con una discrepanza nel valutare la condizione di responder <5%. La scelta di quale dei criteri utilizzare deve necessariamente essere fatta all'inizio dello studio

Definizione di miglioramento clinico dell'artrite reumatoide secondo i criteri ACR20

20% di miglioramento in 5 dei 7 seguenti criteri. I primi due sono obbligatori.

- Numero di articolazioni dolenti (68 articolazioni)
- Numero di articolazioni tumefatte (66 articolazioni)

- Autovalutazione globale dell'attività di malattia (scala analogica visiva, numerica, o Likert scale)
- Valutazione globale (medico) dell'attività di malattia (scala analogica visiva, numerica o Likert scale)
- Autovalutazione del dolore (scala analogica visiva, numerica o Likert scale)
- Autovalutazione della disabilità fisica (HAQ, AIMS, MACTAR, ecc)
- Reattanti della fase acuta (VES o PCR)

Per studi clinici della durata superiore ad un anno con farmaci di fondo, si raccomanda: Valutazione radiologica o con altre metodiche di "imaging"

Criteri ACR 50% e 70%

Le risposte ACR 50 e 70 vengono definite utilizzando gli stessi criteri, con un miglioramento rispettivamente del 50% o del 70%.

Alcuni pazienti classificati come "responder" secondo i criteri ACR 20%, in realtà presentano una risposta clinica molto più rilevante. Ciò è stato osservato, in particolare, nei pazienti in trattamento con i farmaci biologici ed ha condotto alla ricerca di criteri capaci di esprimere in modo adeguato un miglioramento di grado molto elevato (ACR 50, 70 ed anche 90%). In realtà, la capacità discriminante di tali criteri è risultata inferiore rispetto a quella dell'ACR 20%. Infatti, la possibilità di raggiungere percentuali di risposta elevata dipende in larga parte dal grado di attività al momento dell'inclusione.



CRITERI DI RISPOSTA CLINICA EULAR

DAS	DAS28	Miglioramento del DAS o del DAS28 rispetto alla valutazione iniziale		
$\leq 2,4$	$\leq 3,2$	$> 1,2$	$>0,6$ e $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
$> 2,4$ e $\leq 3,7$	$>3,2$ e $\leq 5,1$	buono	moderato	nessuno
$> 3,7$	$>5,1$			

CRITERI DI REMISSIONE

I criteri di remissione definiscono l'assenza o la presenza di un livello molto basso di malattia. Tali criteri devono, obbligatoriamente, considerare il fattore tempo.

L'ARA (American Rheumatism Association, attualmente denominata ACR) ha proposto nel 1981 una definizione di remissione basata su 6 variabili di attività di malattia, 4 delle quali comprese nel "core set". L'EULAR utilizza, invece, un valore soglia del DAS. Si considera la malattia in fase di remissione se il valore del DAS si mantiene sotto la soglia stabilita per almeno 2 mesi.

Criteri di remissione ARA

5 o più di dei seguenti criteri devono essere soddisfatti per almeno 2 mesi consecutivi:

- rigidità mattutina \leq 15 minuti
- assenza di astenia
- assenza anamnestica di dolore articolare
- assenza di dolorabilità articolare o dolore al movimento
- assenza di tumefazione articolare o tendinea
- VES (con metodo Westergreen) $\square < 30$ mm/h, $\square < 20$ mm/h

Soglia di remissione EULAR

il DAS deve rimanere sotto la soglia stabilita per almeno 2 mesi consecutivi:

- DAS $< 1,6$
- $DAS_{28} < 2,6$

VALUTAZIONE DELLA PROGRESSIONE RADIOLOGICA DELL'AR

La quantificazione del danno anatomico nell'AR ed in particolare lo studio della progressione radiologica forniscono elementi importanti, non solo per

conoscere la storia naturale della malattia, ma anche e soprattutto per monitorare gli effetti a lungo termine dei DMARD e dei nuovi agenti biologici.

Le mani ed i polsi rappresentano le aree più sensibili nella valutazione della progressione radiologica nell'artrite reumatoide. Esse vengono precocemente interessate dalla malattia e sono abbastanza numerose da consentire lo sviluppo di indici radiologici con punteggi elevati. Oltre a a mani e polsi dovrebbero essere considerate anche le articolazioni metatarsofalangee.

Fra i parametri radiologici da valutare le erosioni e la riduzione della rima articolare sono quelli più idonei allo studio della progressione radiologica nell'artrite reumatoide. L'indice di Larsen e l'indice di Sharp modificato da van der Heijde rappresentano i metodi più utilizzati per la valutazione quantitativa del danno anatomico, soprattutto nelle fasi precoci della malattia.

Metodo di Larsen

Il metodo si basa sulla valutazione delle lesioni articolari, con un punteggio assegnato in base alla gravità (da 0 a 5) per ogni singola articolazione. Le aree della valutazione radiologica sono complessivamente 32. Esse comprendono 16 aree per entrambe le mani (le MCF dalla 2° alla 5° e le IFP dalla 2° alla 5°), 8 aree per entrambi i polsi (ciascuno dei quali viene suddiviso in 4 quadranti) e 8 aree per entrambi i piedi (le MTF dalla 2° alla 5°). Pertanto il punteggio totale va da 0 a 160.

Metodo di Sharp modificato da van der Heijde

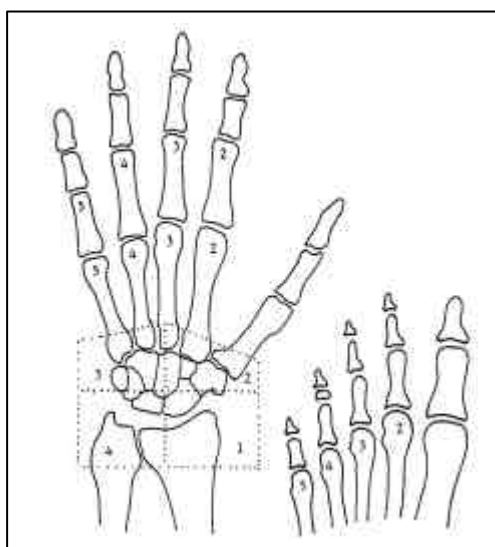
van der Heijde ha proposto e validato una versione modificata del metodo di Sharp per lo studio della progressione radiologica a livello di mani e piedi, in pazienti con artrite reumatoide. Le erosioni vengono punteggiate in 16 articolazioni (5 MCF, 4 IFP, la IF del 1° dito, la base del 1° metacarpo, il radio e l'ulna, il trapezio e il trapezoide, come una unità (multiangolare), lo scafoide e il semilunare) per ciascuna mano e polso e 6 articolazioni per ciascun piede (5 MTF, la IF del 1° dito). Lo score

per le erosioni va da 0 a 5 per le mani e da 0 a 10 per i piedi (punteggio da 0 a 5 per ogni lato della superficie articolare). Lo score totale per le erosioni va da 0 a 160 per le mani e da 0 a 120 per i piedi. La riduzione della rima articolare viene valutata a livello delle 5 MCF, 4IFP, la 3°, 4° e 5° articolazione carpo metacarpica, l'articolazione trapezio-scafoidea e scafoide-

semilunare e l'articolazione radio-carpica, per ciascuna mano e polso e in 6 articolazioni per ciascun piede (5 MTF e IF del 1° dito). Lo score per la riduzione della rima articolare va da 0 a 4 e il punteggio totale va da 0 a 120 per le mani e da 0 a 48 per i piedi.



METODO DI LARSEN



Grado 0 = Normale. Alterazioni non correlate all'artrite (es. osteofiti) possono essere presenti.

Grado 1 = Può essere presente una erosione del diametro inferiore ad 1 mm o la riduzione della rima articolare.

Grado 2 = Presenza di una o più piccole erosioni (diametro maggiore di 1 mm).

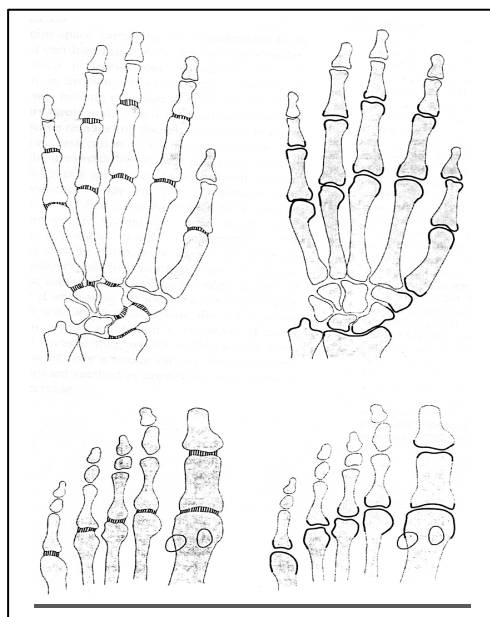
Grado 3 = Evidenti erosioni.

Grado 4 = Presenza di grossolane erosioni con distruzione di buona parte della superficie articolare.

Grado 5 = Presenza di lesioni mutilanti.



METODO DI SHARP MODIFICATO DA VAN DER HEIJDE



EROSIONI

Grado 0 = Normale

Grado 1 = Discreta interruzione della corticale (distruzione articolare < 20%)

Grado 2 = Erosioni con distruzione superficie articolare compresa fra 21-40%

Grado 3 = Erosioni con distruzione superficie articolare compresa fra 41-60%

Grado 4 = Erosioni con distruzione superficie articolare compresa fra 61-80%

Grado 5 = Multiple larghe erosioni con distruzione superficie articolare > 80%

RIDUZIONE DELLA RIMA ARTICOLARE

Grado 0 = Normale

Grado 1 = Focale

Grado 2 = Diffusa e < del 50%

Grado 3 = Diffusa e > del 50%

Grado 4 = Anchilosi



Bibliografia essenziale

- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomised, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.
- American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-induced osteoporosis: Recommendations for the prevention and treatment of Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-1503
- Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(4 Suppl 20): S49-50.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343: 1520-8.
- Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-2204.
- Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Erteli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17: 699-704.
- Campion GV, Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1092-1101.
- Cohen S, Hurd E, Cush JJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate : results of a twenty four-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
- Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2309-18
- Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulfasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
- Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244:271-92.
- Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;39:655-65.
- Felder G, Eccles M, Griffiths C, Grimshaw J. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:728-30.
- Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, Gremese E, De Marchi G, Fabris M. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: results of an open trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(10):1109-12.
- Ferraccioli GF, Valentini G, Valesini G, Bombardieri S. Reconstructing the pyramid in rheumatoid arthritis. An urgent need. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19(6): 621-4.
- Fiocco U, Cozzi L, Rigon C, Chieco-Bianchi F, Baldovin M, Cassisi GA, Gallo C, Doria A, Favaro MA, Piccoli A, de Candia A, Rubaltelli L, Todesco S. Arthroscopic synovectomy in rheumatoid and psoriatic knee joint synovitis: long-term outcome. *Br J Rheumatol*. 1996 May; 35(5): 463-70.
- Haagsma CJ, van Reil PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulfasalazine and

- methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082–8.
- Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in Rheumatoid Arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37:1499–505.
 - Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis: a 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501–9.
 - Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al, for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338:727–34.
 - Jenkins EA, Walker-Bone KE, Wood A, McCrae FC, Cooper C, Cawley MID. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:152-6.
 - Jiang Y, Genant HK, Watt I et al. A multicentre, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1001-9.
 - Kavanaugh A, St. Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000;27:841–50.
 - Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(4): 505-15.
 - Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al, for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
 - Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932–9.
 - Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552–63.
 - Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1060-8.
 - Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
 - Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1568–73.
 - Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 88-93.
 - O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334: 1287–91.
 - Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH: Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995; 54:66-8.
 - Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid-treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801-6
 - Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, Wolfe F. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(12): 1346-56.
 - Rau R, Herborn G, Menninger M, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomised controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1220-6.
 - Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L, Menkes CJ, et al. Prophylactic use of alfa-calcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81.
 - Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily Risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000, 15: 1006-13.
 - Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.

- Salaffi F, Ferraccioli G, Peroni M, Carotti M, Bartoli E, Cervini C. Progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis assessed by nonlinear models. *J Rheumatol*. 1994; 21(9): 1626-30.
- Salaffi F, Peroni M, Ferraccioli GF. Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the Chronic Arthritis Systemic Index, Disease Activity Score and Thompson's articular index. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1): 90-6.
- Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I, on behalf of the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomised controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:495–505.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247–55.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1921-8.
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, Frediani B, Cantatore F, Pellerito R, Bartolone S, La Montagna G, Adami S. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Nov; 27(11): 2582-9.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353: 259-66.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-257
- Soucy E, Bellami YN, Adachi JD, Pope JE, Flynn J, Sutton E, et al. A Canadian survey on the management of corticosteroid-induced osteoporosis by rheumatologists. *J Rheumatol* 2000; 27:1506-12.
- Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, Bruyn GA, Speerstra F, Barendsen BC, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1870–8.
- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:1-9.
- ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM et al. Randomised placebo controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996; 347: 347-52.
- Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27: 623-9.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137–41.
- Tugwell P, Wells G, Strand V, Maetzel A, Bombardier C, Crawford B, et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43:506–14.
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ et al. The effectiveness of early treatment with "second line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699-707.
- van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 468-77.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L., Zhang B, Cooper C: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcified Tissue Int* 2000; 67:277-85.
- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE: Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross-sectional study. *BMJ* 1996; 313:344-6.

- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253–9.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1322–8.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1999; 340: 1888-99.
- Yood RA, Harold LR, Fish L, Cernieux J, Emani S, Conboy E, Gurwitz JH: Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1322-7.



Risorse On-line

Linee Guida dell'American College Rheumatology

- [Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis](#)
- [Recommendation for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis](#)

National Guideline Clearinghouse™ (NGC™) Web site.

- http://www.guideline.gov/resources/guideline_index.aspx

Johns Hopkins Arthritis guidelines

- <http://www.hopkins-arthritis.com.jhmi.edu/edu/acr/acr.html>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/>

Altre Linee Guida

- [GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS](#)
- [AHCPR GUIDELINES](#)
- [CLINICAL PRACTICE GUIDELINES](#)
- [CLINICAL TRIALS LISTING BY DISEASE CATEGORY](#)
- [EVIDENCE-BASED MEDICINE EDIZIONE ITALIANA](#)

- [Recommendation for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis](#)

- [FORE GUIDELINES](#)
- [GUIDELINES](#)
- [GUIDELINES TO INVESTIGATION OF LOW BONE DENSITY](#)
- [NON CARDIAC CHEST PAIN GUIDELINES](#)
- [OSTEOPOROSIS - NIH](#)
- [PHYSICIAN AND SPORTSMEDICINE: OSTEOPOROSIS](#)
- [REFERRAL GUIDELINES, MAMC](#)
- [SAGES GUIDELINES](#)
- [SPECIALITY GUIDELINE DIRECTORIES](#)
- [SOCIETY FOR MEDICAL DECISION MARKING](#)
- [TREATMENT GUIDELINES OF RHEUMATOLOGY](#)
- ['WHEELS' TEXTBOOK OF ORTHOPAEDICS](#)

Criteria classificativi per le malattie reumatiche

- [ACR Preliminary Definition of Improvement in Juvenile Arthritis - 2002](#)
- [ACR Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis \(20% Criteria\) - 1995](#)
- [Churg-Strauss Syndrome - 1990](#)
- [Churg-Strauss Syndrome Tree Format - 1990](#)
- [Fibromyalgia - 1990](#)
- [Giant Cell \(Temporal\) Arteritis - 1990](#)
- [Giant Cell Arteritis Tree Format - 1990](#)
- [Gout -1977](#)
- [Henoch-Schoenlein Purpura - 1990](#)
- [Henoch-Schoenlein Purpura Tree Format - 1990](#)
- [Hypersensitivity Vasculitis - 1990](#)
- [Hypersensitivity Vasculitis Tree Format - 1990](#)
- [Hypersensitivity Vasculitis Tree Format Subsets -1990](#)
- [Osteoarthritis of the Hand - 1990](#)
- [Osteoarthritis of the Hip - 1991](#)
- [Osteoarthritis of the Hip Tree Format - 1991](#)
- [Osteoarthritis of the Knee - 1986](#)
- [Polyarteritis Nodosa - 1990](#)
- [Polyarteritis Nodosa Tree Format - 1990](#)
- [Rheumatoid Arthritis - 1987](#)
- [Rheumatoid Arthritis Global Functional Status \(1991\)](#)
- [Rheumatoid Arthritis Tree Format - 1987](#)
- [Reiter's Syndrome - 1981](#)
- [SLE - 1982](#)
- [\(SLE - revised in Letter to the Editor, A&R, September, 1997\)](#)
- [Systemic Sclerosis - 1980](#)
- [Takayasu Arteritis - 1990](#)
- [Takayasu Arteritis Tree Format - 1990](#)
- [Wegener's Granulomatosis - 1990](#)
- [Wegener's Granulomatosis Tree Format - 1990](#)

Fondazioni ed associazioni

- [American Academy of Neurological and Orthopaedic Surgeons](#)
- [American Autoimmune Related Diseases Association](#)
- [American Behcet's Disease Association](#)
- [American College of Foot and Ankle Surgeons](#)
- [American Medical Association](#)
- [American Pain Foundation](#)
- [Arthritis Foundation](#)
- [Arthritis Foundation, Victoria Australia](#)
- [Arthritis National Research Foundation](#)
- [Arthritis Research Campaign](#)
- [Arthritis Society of Canada](#)
- [American Society for Bone and Mineral Research](#)
- [Australian Rheumatology Association](#)
- [British Columbia Fibromyalgia Society](#)
- [Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance](#)

- [Clinical Immunology Society](#)
- [Colombian Rheumatology Association](#)
- [Federation of Clinical Immunology Societies](#)
- [Juvenile Scleroderma Network \(JSDN\)](#)
- [Lupus Foundation of America](#)
- [Myositis Association of America](#)
- [National Marfan Foundation: Connective Issues](#)
- [National Organization for Rare Disorders](#)
- [National Osteoporosis Foundation](#)
- [Paediatric Rheumatology European Society \(PReS\)](#)
- [Royal Society of Medicine](#)
- [Scleroderma Foundation](#)
- [Sjogren's Syndrome Foundation, Inc.](#)
- [Sociedad Española de Reumatología](#)
- [Spondylitis Association of America](#)
- [Takavasu's Arteritis Research Association](#)
- [The Bone and Joint Decade 2000-2010](#)
- [Working Party on Imaging in Rheumatology](#)

SOCIETÀ SCIENTIFICHE INTERNAZIONALI

- [AARDA](#)
- [ACADEMIC ORTHOPAEDIC SOCIETY](#)
- [ACP-ASIM ONLINE - THE WEB SITE FOR INTERNAL MEDICINE](#)
- [AFLAR: THE AFRICAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM](#)
- [AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS HOME PAGE](#)
- [AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY](#)
- [AMERICAN LYME DISEASE FOUNDATION](#)
- [AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH](#)
- [APLAR: THE ASIA PACIFIC LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY](#)
- [ARHP](#)
- [ARTHRITIS FOUNDATION OF AUSTRALIA](#)
- [ARTHRITIS SOCIETY](#)
- [ARTHRITIS FOUNDATION](#)
- [BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY](#)
- [FOUNDATION FOR OSTEOPOROSIS RESEARCH AND EDUCATION](#)
- [INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY](#)
- [INTERNATIONAL ORGANIZATION OF YOUTH WITH RHEUMATISM](#)
- [INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY](#)
- [ILAR: INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY](#)
- [LUPUS FOUNDATION OF AMERICA](#)
- [ME CANADA](#)
- [NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES](#)
- [NATIONAL INSTITUTE ON AGING](#)
- [NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION](#)
- [NATIONAL FIBROMYALGIA RESEARCH ASSOCIATION](#)
- [NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION](#)
- [NSSA//HOMEPAGE](#)
- [NZ RHEUMATOLOGY](#)
- [PANLAR: PAN AMERICAN LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY](#)
- [REUMA PATIENTEN BOND](#)
- [ROAD BACK FOUNDATION](#)
- [SCLERODERMA](#)
- [SJOGREN'S SYNDROME FOUNDATION](#)
- [SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA](#)
- [THE NATIONAL OSTEOPOROSIS SOCIETY \(UK\)](#)

- THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY
- THE PAGET FOUNDATION

- THE ARTHRITIS SOCIETY
- USA FIBROMYALGIA ASSOCIATION