

Il concetto di Early Arthritis

Dott.ssa Sarah Giacuzzo

Sezione di Reumatologia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna di
Ferrara

Quale diagnosi ?



Quale evoluzione ?

Artrite reumatoide

- Malattia ad alto impatto sanitario e sociale
- Prevalenza variabile 0.4%-0.7% (1 ogni 250 abitanti, >70% tra i 40-60aa)
- Inabilità al lavoro: 10% entro 1 anno, 50% entro 10 anni da esordio*
- Frequente co-morbidità: CVD, infezioni, neoplasie, osteoporosi...
- Mortalità più elevata rispetto alla popolazione generale
- Ha un costo sociale enorme (costi diretti + costi indiretti)

11250 €/anno/pz**

**Ann Intern Med 1996 "Rheumatoid Arthritis: treat now, not later!"*

***Censis ANMAR-SIR 2008*

Precocità del danno

- **erosioni:** 10-26% entro 3 mesi
60% al 1° anno
75% al 2° anno

Van der Heijde DM et al - Br J Rheumatol 1995
Machold KP et al - J Rheumatol 2002

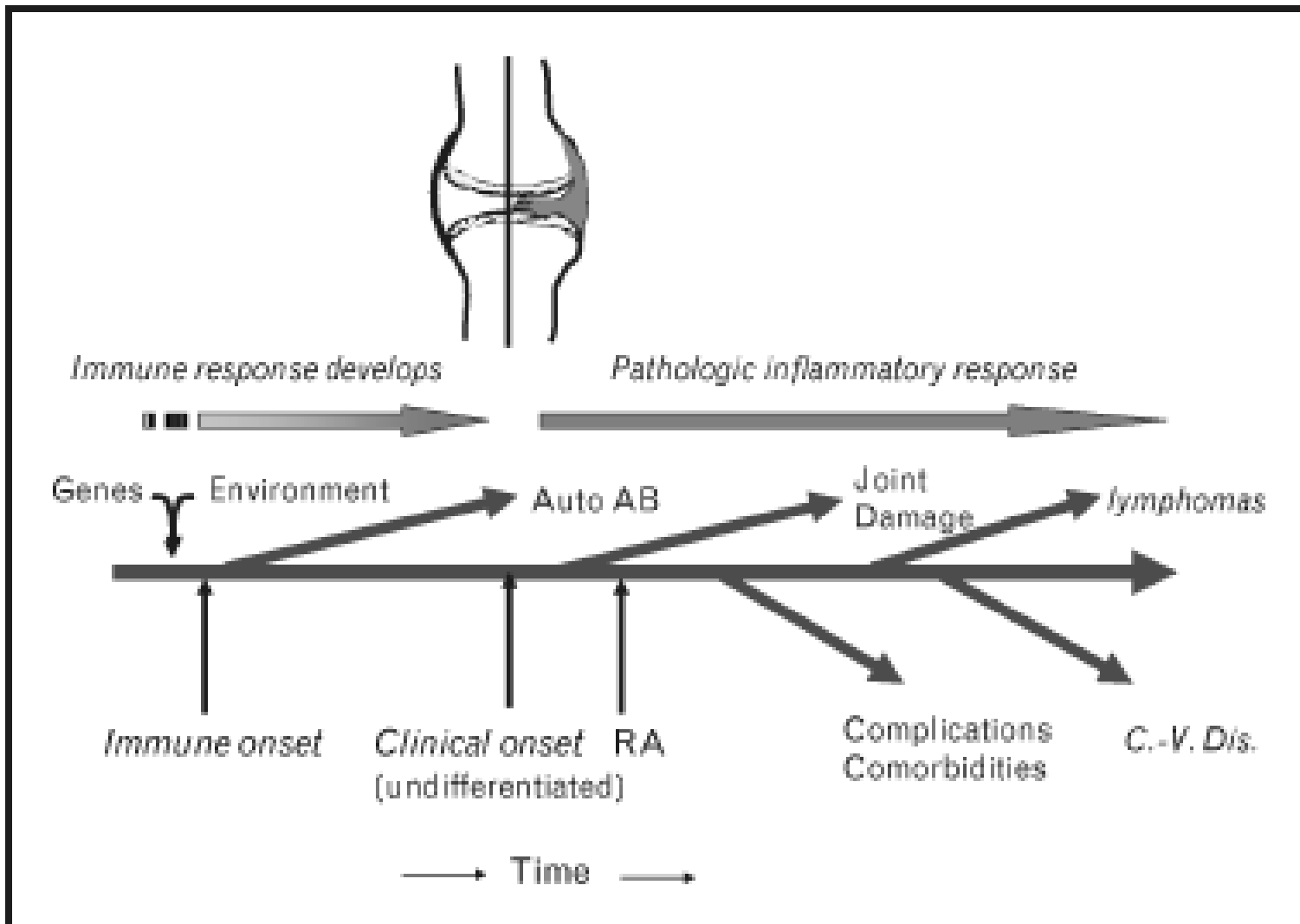


- Quadro istologico cronico fin da subito

Tak PP et al - Arthritis Rheum 2001

- Alterazioni istologiche sono presenti anche nelle articolazioni clinicamente silenti

Pando JA et al - J Rheumatol 2000



Importanza della terapia precoce

Meta-analisi (1435 pazienti): la durata di malattia prima dell'inizio della terapia è il principale predittore di risposta al trattamento

- 6 RCTs
- Numerosi studi osservazionali

I pazienti con artrite all'esordio che ricevono precocemente DMARD hanno un miglior outcome nei confronti di progressione radiologica, invalidità, mortalità

EULAR Recommendations for the management of EA

*“Patients at risk of developing **persistent and/or erosive arthritis** should be started with **DMARDs as early as possible** even if they do not yet fulfil established classification criteria for **inflammatory rheumatological diseases**”*

Ann Rheum Dis 2007;66:34-45

Importanza della terapia precoce

- ritardo di pochi mesi nel trattamento con DMARDs (HQ, oro, salazo) → outcome peggiore

HERA Study Group - Am J Med 1995; 98: 156

- le AR in fase avanzata non rispondono così bene ai DMARD come quelle in fase precoce

Anderson JJ et al - Arthritis Rheum 2000; 43:22

- il trattamento precoce si associa con outcome migliori (minore invalidità e minore mortalità)

Symmons DPM et al – J Rheumatol 1998; 25: 1072

- il trattamento precoce si associa con minore evolutività del danno Rx

Abu-Shakra M et al – Arthritis Rheum 1998; 41: 1190

Il fattore "tempo"



***Esordio della malattia**

LERA: Late Early RA < 1-2anni*
ERA: Early RA < 3-6mesi*
VERA : Very Early RA < 3 mesi*
UERA : Ultra Early RA < 1 mese*

↓
"Early referral"

*Medico Medicina
Generale*

↓
Diagnosi

↓
Reumatologo

↓
Terapia

"A period of time when the underlying inflammatory process is more susceptible to drug influences than at later time-points"

↓
**Remissione o controllo
della malattia**

↓
Prevenzione disabilità

Quale diagnosi ?



Quale evoluzione ?

Quale diagnosi?



Artropatie infiammatorie

Entesoartriti

Artriti reattive



- **Early Undifferentiated Arthritis** **30 - 50 %**
 - Self-limiting: nel 50 % dei casi
 - Progressione verso AR: 10 - 30 %
 - Artrite indifferenziata persistente: 20 %
- **ERA** **15-25 %**
- **Altre diagnosi** **25-35 %**

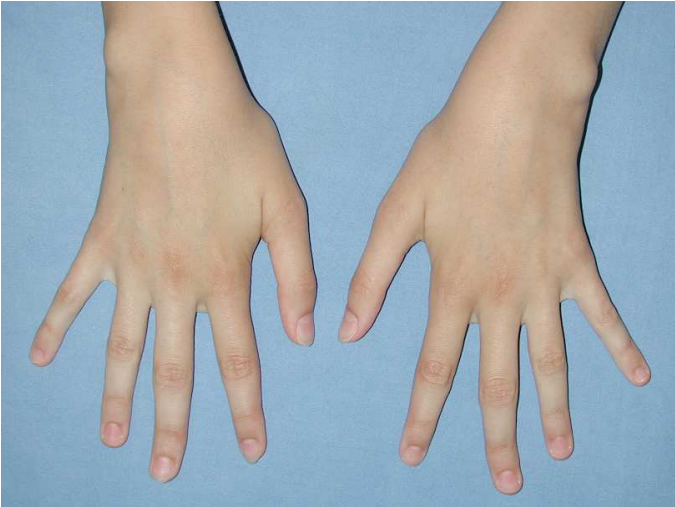


Sokka & Pincus, Clin Exp Rheumatol 2003
Verpoort et al, Clin Exp Rheumatol 2004

EMR

Sdr. paraneoplastiche

Quale evoluzione?



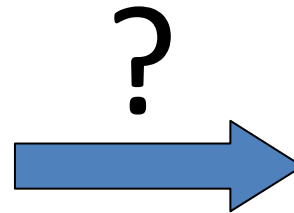
Persistente VS self-limiting
Erosiva VS non erosiva



Early Prognosis : another difficult task

Persistent VS self-limiting

Erosive VS non erosive



Obiettivi della valutazione clinica in fase precoce

- ✓ Riconoscere la presenza di flogosi articolare
- ✓ Escludere cause di artrite diverse da AR
- ✓ Valutare il rischio di persistenza/erosività
- ✓ Definire la migliore strategia terapeutica

Evitare iper-trattamento nei pazienti con sinovite auto-limitante o senza prospettive di danno articolare a lungo termine

Identificare (e trattare) precocemente i pazienti con maggiore rischio di malattia persistente ed invalidante a lungo termine

La diagnosi precoce di AR è difficile !!

- Non esistono caratteri specifici della malattia in fase di esordio
- I vari aspetti della malattia si sviluppano nel tempo

DD Poliartriti

Artrite Reumatoide

Artrite Psoriasica

Artriti reattive

Artriti post-virali

Condrocalcinosi

Gotta Senile (poliaricolare)

Connettiviti

LES

UCTD

Vasculiti

Altre

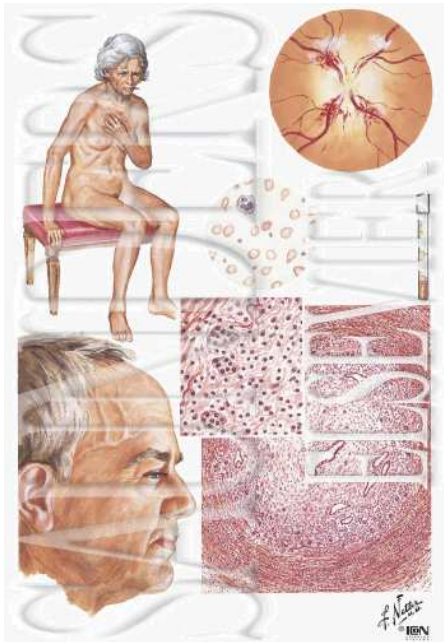
Sarcoidosi

PMR

Sdr. paraneoplastiche



(b)



MODALITA' DI PRESENTAZIONE

- **poliarticolare simmetrico
aggiuntiva**
- **mono-oligoarticolare**
- **sistemico**
- **palindromico**
- **simil polimialgico**

ACUTO (< 4 sett)

SUBACUTO (4-12 sett)

SUBDOLO (>3 mesi)

15%

Trauma

Vaccinazioni

Episodi infettivi

Stress emotivo

Nell' artrite reumatoide all'esordio ...

- i reattanti della fase acuta sono normali (o solo lievemente alterati) nel 50-60 % dei pazienti
- l' Rx è normale nel 50 % o più dei pazienti
- il FR è assente nel 60 % dei pazienti
- l'uso di FANS e steroidi può mascherare il quadro

Criteria classificativi ACR (1987) – List form (Arnett et al, 1988)

1. Rigidità mattutina ≥ 1 ora
2. Artrite di almeno 3 sedi articolari
3. Artrite delle articolazioni delle mani (polso, MCF, IFP)
4. Artrite simmetrica
5. Noduli reumatoidi
6. Fattore reumatoide
7. Alterazioni radiografiche tipiche (erosioni)

N.B. Criteri 1-4 presenti per almeno 6 settimane



Elaborati su casistiche di AR stabilizzate (7 aa di malattia)

✓ Nelle forme “early” perdono performance (sensibilità 50% e specificità 60%)

The classification criteria of the ACR are not sufficiently able to distinguish early stages of RA from other forms of joint inflammation
Seraux et al al. Arthritis Rheum 2001

By the time the criteria are fulfilled, the opportunity for early treatment will have passed
Symmons. J Rheumatol 2003

How to diagnose Rheumatoid Arthritis early A prediction model for persistent (erosive) arthritis

Visser H, et al. Arthritis & Rheum 2002; 46:357-65

524 pazienti con artrite di recente insorgenza

7 parametri

follow-up di 2 anni

- **Durata dei sintomi ≥ 6 sett < 6 mesi**
- **Rigidità mattutina ≥ 1 ora**
- **Artrite in ≥ 3 articolazioni**
- **Dolore da compressione bilaterale nelle MTF**
- **Positività del FR-IgM**
- **Positività degli anti-CCP**
- **Evidenza Rx di erosioni alle mani o ai piedi**

Ad ogni criterio è assegnato un valore (score) relativo al suo Odds ratio di associazione con la persistenza e con l'erosività

Criterion	Persistent versus self- limiting arthritis	Erosive versus non erosive arthritis given persistence
	score	score
Symptom duration		
≥ 6 weeks but < 6 months	2	0
≥ 6 months	3	0
Morning stiffness ≥ 1 hour	1	1
Arthritis in ≥ 3 joint groups	1	1
Bilateral compression pain in MTPs	1	2
IgM-RF ≥ 5 IU	2	2
Anti-CCP ≥ 92 IU	3	3
Erosions on hand or foot radiographs	2	infinite

Si ottengono 2 score totali corrispondenti al valore predittivo

Persistent arthritis versus
self-limiting arthritis

Erosive arthritis versus
non erosive arthritis given persistence

Total score	Probability of persistence	Total score	Probability of erosions given persistence
0	0.10	0	0.10
1	0.15	1	0.16
2	0.23	2	0.25
3	0.34	3	0.38
4	0.46	4	0.52
5	0.59	5	0.66
6	0.71	6	0.78
7	0.80	7	0.86
8	0.87	8	0.92
9	0.92	9	0.95
10	0.95	∞	1.00
11	0.97		
12	0.98		
13	0.99		

Visser et al. Arthritis Rheum 2002

A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis

Annette H. M. van der Helm-van Mil, Saskia le Cessie, Henrike van Dongen, Ferdinand C. Breedveld, René E. M. Toes, and Tom W. J. Huizinga

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 56, No. 2, February 2007, pp 433–440

1700 pazienti Leiden Early Arthritis Clinic con FU a 1 anno

570 pazienti con EUA → 177 evoluzione in AR (31%)

→ 150 remissione spontanea

→ 94 altra diagnosi

9 Fattori di rischio indipendenti per evoluzione in AR

- Sesso F (1)
- Età (0.02 X anno)
- Localizzazione dei sintomi (0.5-3.5)
- Rigidità mattutina (0-2)
- TJC (0-1)
- SJC (0-1)
- PCR (0-1.5)
- FR + (1)
- A-CCP + (2)

Total score: 0 - 14

Score ≤ **3** = **0 %** evoluzione in AR

Score ≥ **11** = **100 %** evoluzione in AR

Tra 4 e 10 RR aumenta in relazione all'aumento dello score

Patient characteristics		Points		
Age		Years multiplied by 0.02		
Female sex		1.0		
Distribution of involved joints (patient may receive points for more than one item)				
Small joints of the hands or feet		0.5		
Symmetrical		0.5		
Upper extremities		1.0		
Upper and lower extremities		1.5		
Score for morning stiffness on a 100-mm visual analogue scale				
26–90 mm		1.0		
>90 mm		2.0		
Number of tender joints				
4–10		0.5		
>11		1.0		
Number of swollen joints				
4–10		0.5		
≥11		1.0		
C-reactive protein level				
50–500 mg/dl (5–50 mg/l)		0.5		
≥510 mg/dl (51 mg/l)		1.5		
Rheumatoid factor test result positive		1.0		
Anticyclic citrullinated peptide antibody test result positive		2.0		
Score ^a	Number with RA	Number without RA	Likelihood ratio	Percentage with RA at 1 year
0–3.5	0	109	0	0
3.51–6.5	41	214	0.42	16
6.51–8.5	71	53	3.0	57
≥8.51	63	11	12.7	85

VPP score \geq 8: 97%
VPN score \leq 6: 83%

“Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making”

Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis

Kuriya et al, Ann Rheum Dis, 2009
105 pazienti con EUA (80 evoluzione in AR)

Fattori di rischio indipendenti per evoluzione in AR (dopo 6 mesi)

- Higher HAQ
- Higher DAS
- TJC
- SJC
- FR +
- A-CCP +

Score ≤ 6 = no evoluzione in AR
Score ≥ 8 = **97 %** evoluzione in AR

(Each item range : 0 - 13)

2010 ACR/EULAR Rheumatoid Arthritis Classification Criteria

Arthritis Rheum 2010; 62 (9): 2569-2581

	Score
Popolazione obiettivo (chi deve essere testato?): pazienti che	
1. hanno almeno 1 articolazione con sinovite clinica sicura (tumefazione)*	
2. con sinovite non meglio spiegata da altra malattia [†]	
Criteria classificativi per AR (algoritmo a punteggio: sommare lo score delle categorie A-D); per classificare un paziente come AR definita è necessario un punteggio totale ≥ 6 [‡]	
A. Coinvolgimento articolare[§]	
1 grandi articolazioni [¶]	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni) [#]	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	3
>10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)**	5
B. Sierologia (è necessario almeno 1 test per la classificazione) ^{††}	
FR negativo e ACPA negativi	0
FR a basso titolo o ACPA a basso titolo	2
FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo	3
C. Reattanti di fase acuta (è necessario almeno 1 test per la classificazione) ^{††}	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata o VES elevata	1
D. Durata dei sintomi^{§§}	
<6 settimane	0
≥ 6 settimane	1

“The need to better classify and diagnose Early and Very Early Rheumatoid Arthritis”

Zeidler H. Journal of Rheum 2012; 39:212-217

Early arthritis = urgenza medica

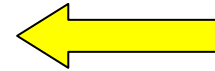
Fino a che non esistevano terapie efficaci, non c'era urgenza per il trattamento.

Oggi che esistono terapie eccellenti, il trattamento diventa un problema urgente tanto più con la consapevolezza che, senza terapie adeguate, il danno insorge molto precocemente.

It's time we took arthritis seriously



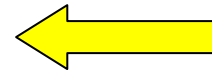
Disease activity



Abolish



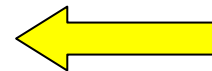
Disease progression



Prevent



Quality of life



Preserve

Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide

P Emery, F C Breedveld, M Dougados, J R Kalden, M H Schiff, J S Smolen

Ann Rheum Dis 2002;61:290-297

Rapid referral to a rheumatologist advised in the event of *clinical suspicion of RA*, which may be supported by the presence of any of the following (grade C evidence):

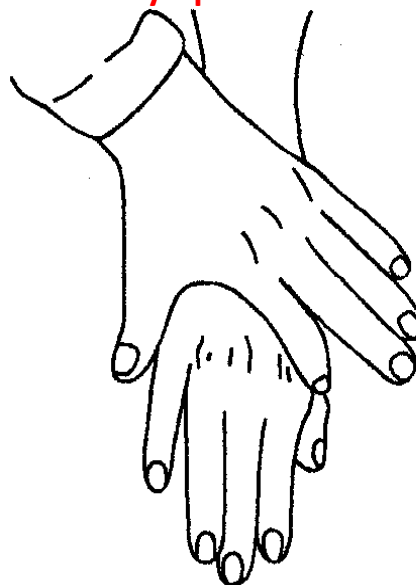
➔ **Ideally within 6 weeks after the onset of symptoms**

➔ **≥1 swollen joints**^{39 46}

>1 swollen joint, associated with pain or stiffness

➔ MTP/MCP involvement
➔ Squeeze test positive⁴⁶

➔ Morning stiffness of ≥30 minutes⁴⁷ (Lard *et al*, submitted)



EULAR recommendations for the management of early arthritis

Ann Rheum Dis 2007

- Patients with RA have been shown to have an improved long term outcome, when treated by a rheumatologist (grade C evidence)
- There is evidence that a delay >12 weeks in treatment results in a missed opportunity to improve long term outcome (grade C evidence)
- RF positivity, raised acute phase response, and erosions on x ray are associated with poor outcome. Their absence at presentation should not preclude diagnosis or referral (grade C evidence)
- NSAIDs can mask signs and symptoms at presentation (grade D evidence)
- Corticosteroids should not be prescribed without an accurate diagnosis (grade D evidence)

•Patients at risk of developing persistent and/or erosive arthritis should be started with DMARDs as early as possible

“Early Arthritis Clinics: if you build it will they come?”

Referral lag time

Dal sintomo d'esordio → MMG (“**patient lag time**”)
- decisione del paziente

Dal MMG → Reumatologo (“**diagnostic lag time**”)
- decisione del MMG
- tempo di attesa per gli esami
- tempo di attesa per la vis. specialistica
- tempo per l' inizio della terapia di fondo

CONCISE REPORTS

Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice

S Irvine, R Munro, D Porter

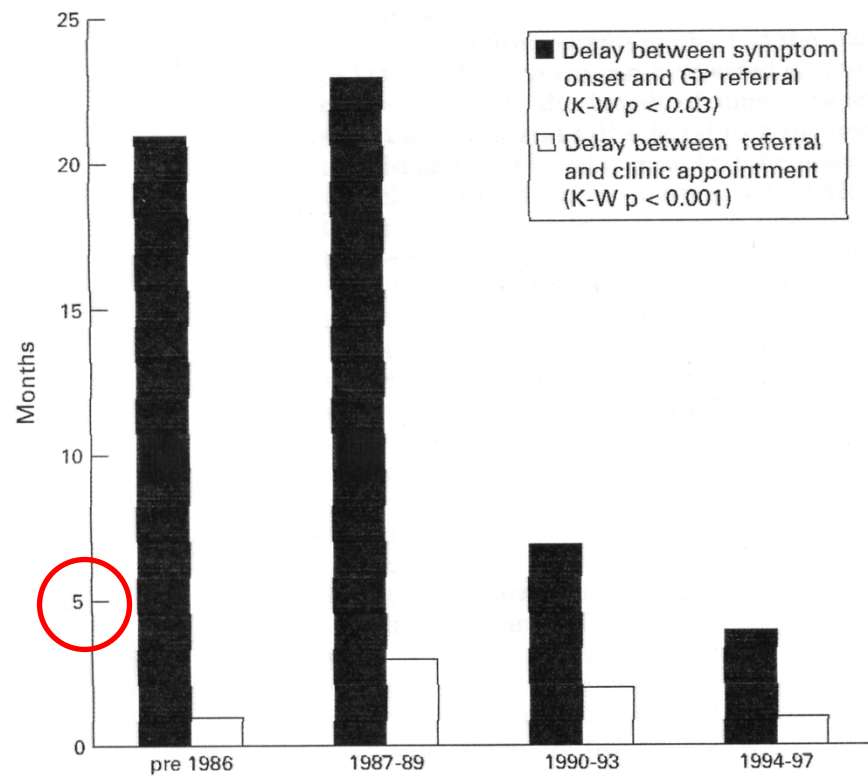


Figure 1 Median delay from symptom onset to GP referral, and from referral to clinic appointment.

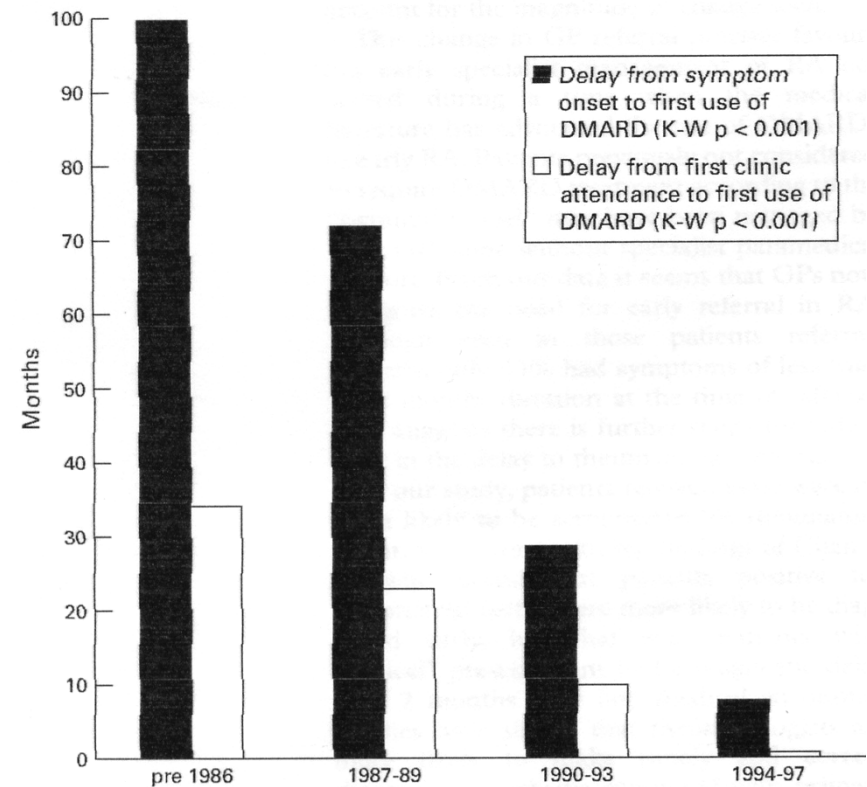


Figure 2 Median delay from (1) symptom onset, and (2) first attendance at clinic, to the first use of DMARD treatment.

“Early Arthritis Clinics: if you build it will they come?”

Inappropriatezza dell'invio

- *Non riconoscimento red flags*
- *By-passare liste attesa*
- *Malattie di lunga durata*

www.earlyarthritis.it

