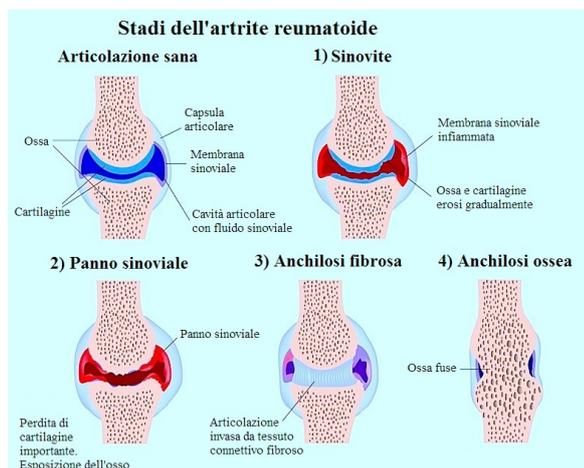


Su e giù per le “scale”: l'importanza della clinimetria nella visita del paziente con artrite reumatoide

Arianna Damiani¹, Maurizio Benucci¹, Francesca Li Gobbi¹, Francesca Bandinelli¹, Arianna Consensi¹, Maria Infantino², Valentina Grossi², Mariangela Manfredi²

SOS Reumatologia ¹, SOS Laboratorio Immunologia e Allergologia²
Ospedale S. Giovanni di Dio Firenze

Il volto della reumatologia è nettamente cambiato dall'ingresso dei farmaci biotecnologici nell'armamentario disponibile per la lotta contro malattie prima ritenute estremamente disabilitanti e inesorabilmente progressive. Fino a non molto tempo fa, una diagnosi di artrite reumatoide poteva segnare il paziente profondamente, destinandolo a dover modificare in modo drastico le proprie abitudini quotidiane e lavorative, a rinunciare ad hobbies e a peregrinare tra un medico e l'altro, tra un farmaco e l'altro, subendone gli effetti collaterali e giovandosi degli spesso esigui benefici. Possiamo affermare che il futuro di quel paziente dipendeva in buona parte dalle decisioni della sua stessa malattia, da quanto questa si rivelava aggressiva, da quanto si lasciasse domare dalle poche e deboli armi a diposizione. La risposta ai farmaci tradizionali, magari parziale, magari temporanea, più che un *goal* terapeutico definito era una speranza condivisa da medico e paziente.



Ad oggi lo scenario è notevolmente mutato; l'efficacia degli anti TNFa prima e dei farmaci biologici con altri target successivamente, ha permesso di raggiungere risultati impensabili, con l'ottenimento di una bassa attività di malattia e, nella maggior parte dei casi, di una vera e propria remissione stabile nel tempo. Perciò, ora come non mai è diventato necessario valutare attentamente il paziente in ogni momento della sua storia clinica, in modo da poter mettere in pratica la cosiddetta "*tailored therapy*", terapia cucita addosso al singolo paziente, resa possibile dalle conoscenze patogenetiche e farmacologiche attualmente disponibili. La malattia deve essere quanto più possibile caratterizzata fin dall'esordio nelle sue espressioni cliniche, radiologiche e bio-umorali, così da potersi indirizzare verso il regime terapeutico di volta in volta più idoneo e poterne sfruttare al meglio i benefici, riducendo gli effetti avversi. Così la visita ambulatoriale diventa un momento fondamentale per fare il punto della situazione, mettendo insieme gli aspetti prima citati, l'esperienza del reumatologo e il vissuto riferito dal paziente. In quest'ottica si può ben comprendere l'importanza della clinimetria, intesa letteralmente come misurazione dei rilievi clinici; un concetto semplice ma, d'altra parte, innovativo, volto a garantire un'appropriata standardizzazione nella valutazione degli eventi clinici.



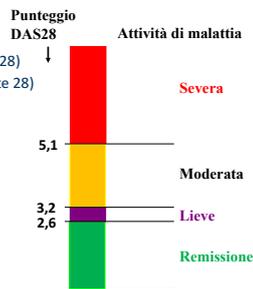
Fondamentale è dunque disporre di indici clinimetrici adeguati ed aggiornati, in quanto questi rendono possibile proprio l'integrazione dei diversi parametri valutativi e l'emissione di un output che guidi il medico nei successivi steps. Ormai largamente diffuse anche sotto forma di applicazioni per smart-phone, scale di valutazione come il DAS28, il DASpcr, lo SDAI, il CDAI¹— diverse tra loro ma concordi in quanto a forma e scopo - permettono, a partire da pochi dati come la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, gli indici di flogosi e la valutazione dello stato di salute da parte del paziente (e del medico nel caso di SDAI e CDAI), di fotografare il momento della visita in tempi tutto sommato compatibili con il lavoro ambulatoriale, così da avere sempre sott'occhio l'andamento della malattia. Già dal momento della diagnosi possiamo così cominciare a renderci conto di che tipo di patologia abbiamo davanti e stabilire gli obiettivi a cui ambire; la remissione adesso è un traguardo che può essere raggiunto e quindi deve essere sempre tenuto presente come primo *goal*²: in base alla clinimetria, utilizzando gli opportuni cut-off, siamo facilitati nel definire il momento in cui il paziente entra in remissione.

Indice di attività di malattia (DAS28)

DAS28 =

- $0.56 \times \sqrt{(\text{Numero articolazioni dolenti } 28)}$
- $+ 0.28 \times \sqrt{(\text{Numero articolazioni tumefatte } 28)}$
- $+ 0.70 \times \text{Ln}(\text{VES})$
- $+ 0.014 \times \text{Stato di salute generale}^*$

* Basato su una VAS da 0 a 100 mm



Prevost MLL et al. Arthritis Rheum. 1995;38:44-48

Clinical Disease Activity Index: CDAI

$$\text{CDAI} = \text{SJC28} + \text{TJC28} + \text{PGA} + \text{EGA}$$

- Intervallo*: 0-76
- Valori soglia: ≤ 2.8 / ≤ 10 / ≤ 22
 - Remissione vs bassa attività di malattia: ≤ 2.8
 - Bassa vs moderata attività di malattia: ≤ 10
 - Moderata vs alta attività di malattia: ≤ 22
- SJC: Numero di articolazioni tumefatte (basato sulla conta di 28 articolazioni)
- TJC: Numero di articolazioni dolenti (basato sulla conta di 28 articolazioni)
- PGA: Valutazione dello stato generale di salute secondo il paziente (in cm su una scala VAS)
- EGA: Valutazione dello stato generale di salute secondo il medico (in cm su una scala VAS)

Altenha D et al. Arthritis Res Ther 2005;7:8796-886
Altenha D and Smolen J. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:663-75

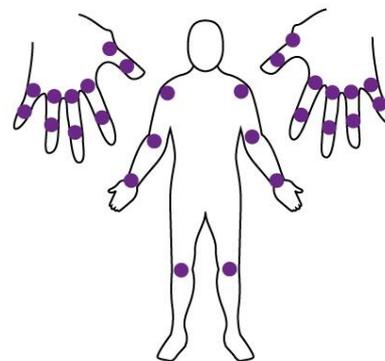
Simple disease activity index: SDAI

$$\text{SDAI} = \text{SJC28} + \text{TJC28} + \text{PGA} + \text{EGA} + \text{CRP}$$

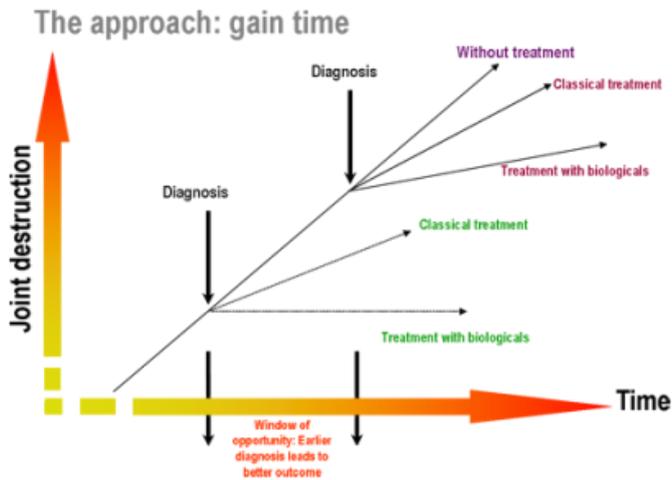
- Intervallo*: 0-86
- Valori soglia: ≤ 3.3 / ≤ 11 / ≤ 26
- Remissione vs bassa attività di malattia: ≤ 3.3
- Bassa vs moderata attività di malattia: ≤ 11
- Moderata vs alta attività di malattia: ≤ 26

- SJC: Numero di articolazioni tumefatte (basato sulla conta di 28 articolazioni)
- TJC: Numero di articolazioni dolenti (basato sulla conta di 28 articolazioni)
- PGA: Valutazione dello stato generale di salute secondo il paziente (in cm su una scala VAS)
- EGA: Valutazione dello stato generale di salute secondo il medico (in cm su una scala VAS)
- CRP: Proteina C-reattiva (in mg/dL)
- *Intervallo massimo possibile definito per il valore CRP: 0-10 mg/dL

Smolen J et al. Rheumatol 2005;42:244-57
Altenha D and Smolen J. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:663-75



Non solo: ad oggi le pretese nel campo di malattie come l'artrite reumatoide possono spingersi oltre, nel ricercare, ad esempio, l'ottenimento di una "drug free remission" (remissione in assenza di terapia, con l'opportunità di sospendere il farmaco biologico^{3,4}, specie se introdotto in fase precoce) o di una "holiday therapy" (periodo di sospensione delle terapie), e, ancora, possiamo puntare al "comprehensive disease control"⁵ teorizzato da Emery, in cui non soltanto abbiamo la remissione clinica e laboratoristica ma otteniamo anche quella radiografica, con l'arresto, documentato all'imaging, della progressione del danno strutturale che ormai sappiamo potersi perpetuare nonostante un'apparente quiescenza della patologia⁶. Per far questo è necessario essere ancor più scrupolosi nel monitoraggio del paziente, in quanto minime oscillazioni del rapporto rischio/beneficio di ogni scelta possono essere determinanti e vanno colte quanto prima per evitare un *over-treatment* o, al contrario, un mancato controllo ottimale della malattia oppure, ipotesi ancora peggiore, una riattivazione. Laddove tutto ciò non fosse possibile, nel caso di malattia particolarmente aggressiva, con fattori prognostici negativi come la presenza di anti-CCP ad alto titolo, la lunga durata di malattia, l'appartenenza al genere femminile e l'abitudine del fumo⁷, possiamo comunque, e dobbiamo, aspirare alla bassa attività di malattia, sempre definibile in termini numerici rapidamente fruibili tramite le opportune soglie degli indici clinimetrici utilizzati.



Alla luce di tutto ciò, risulta evidente come dedicare alcuni minuti della visita specialistica alla valutazione della clinimetria può solo ad un primo, superficiale sguardo costituire uno spreco di tempo; in realtà rappresenta un vero e proprio momento terapeutico, indispensabile e irrinunciabile al pari, se non di più, della prescrizione di farmaci, della richiesta di esami e della redazione della cartella. Inoltre può rivelarsi un aiuto mnemonico per lo svolgimento della visita stessa, permettendo di affrontare sistematicamente le principali criticità (anamnesi, esame obiettivo, diagnostica di laboratorio) nel breve tempo a disposizione. Infine, essa costituisce un metodo codificato per instaurare e mantenere quell'alleanza tra medico e paziente, quell'unità di intenti che è alla base del successo di ogni processo di cura e dalla quale nessuna innovazione biotecnologica potrà mai prescindere.



-
- ¹ Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K, “ *Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA).*” Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov
- ² Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D, “*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.*”, Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- ³ Atzeni F, Benucci M, Talotta R, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Govoni M., “*What are the dangers of biological therapy discontinuation or dose reduction strategies when treating rheumatoid arthritis?*”, Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Nov;9(11):1403-1411. doi: 10.1080/17512433.2016.1234374. Epub 2016 Oct 20. Review.
- ⁴ Tanaka Y, Hirata S., “*Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis?*”, Clin Ther. 2013 Dec;35(12):2028-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.10.008. Epub 2013 Nov 28. Review.
- ⁵ Emery P, Kavanaugh A, Bao Y, Ganguli A, Mulani P, “*Comprehensive disease control (CDC): what does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis?*”, Ann Rheum Dis. 2015 Dec;74(12):2165-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205302. Epub 2014 Aug 19
- ⁶ Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BA, “*Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission.*” Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):36-42.
- ⁷ Vastesaeger N, Kutzbach AG, Amital H, Pavelka K, Lazaro MA, Moots RJ, Wollenhaupt J, Zerbini CA, Louw I, Combe B, Beaulieu A, Schulze-Koops H, Dasgupta B, Fu B, Huyck S, Weng HH, Govoni M, Durez P, “*Prediction of remission and low disease activity in disease-modifying anti-rheumatic drug-refractory patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab*”, Rheumatology (Oxford). 2016 Aug;55(8):1466-76. doi: 10.1093/rheumatology/kew179. Epub 2016 Apr 25.
- .