

# Artrite reumatoide all'esordio

## *Early rheumatoid arthritis*

F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini

Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Polo Universitario L. Sacco, Milano

### SUMMARY

*Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disease characterized by chronic inflammation of the synovial joints damage and loss of the function. The ultimate goal in managing RA is to prevent joint damage and to maintain functional ability. Consequently, early diagnosis and treatment is important, but predictive markers for RA are still confined to auto-antibodies and also magnetic resonance imaging (MRI) and sonography do not appear to sufficiently distinguish between early RA and non RA. Evidence shows that substantial and irreversible joint damage already occurs within the first 2 years after disease onset. This "window of opportunity" hypothesis for therapeutic intervention in RA is based on the existence of a time frame within which there is a potential for a greater response to therapy, resulting in sustained benefits or, perhaps most important, a chance of cure. There is increasing evidence for beneficial effects of early DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) therapy over delayed treatment in patients who present with arthritis of recent onset. However, no universal consensus exists concerning the choice of initial drug or whether single drug or combination should be given as initial treatments. Most studies demonstrated superiority of aggressive over conventional approaches. Because the tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  inhibitors have proved to stop joint damage progression in severe progressive RA, the achievement of these agents in early RA are currently of great interest.*

Reumatismo, 2007; 59(2):100-117

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta che coinvolge prevalentemente le articolazioni diartrodali, anche se può interessare ogni distretto dell'organismo. È una malattia altamente invalidante che colpisce lo 0,5-1% della popolazione e che comporta una significativa modificazione della qualità della vita e perdita della capacità lavorativa entro 10 anni dall'esordio dei primi sintomi in oltre il 50% dei pazienti (1).

Diversi dati clinici dimostrano che un trattamento precoce è in grado di modificare in modo sostanziale l'evoluzione ed il decorso della malattia (3). Si è pertanto sviluppato il concetto di "window of opportunity", vale a dire di un periodo iniziale di malattia particolarmente sensibile all'azione dei Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARDs) durante il quale sembra possibile in-

cidere significativamente sulla progressione della malattia (2). Si parla quindi di early rheumatoid arthritis (ERA) o di AR all'esordio (4, 5).

In realtà, che cosa si intende con il termine di ERA? In quale momento e per quanto tempo l'AR può essere considerata early? Qual è la differenza tra ERA e very early rheumatoid arthritis (VERA)? Quando l'AR all'esordio dà luogo all'AR? Possiamo predire l'AR in uno stadio di artrite all'esordio o indifferenziata?

Attualmente, non è possibile definire l'AR all'esordio basandoci sui meccanismi patogenetici ossia prima che si instaurino irreversibili danni strutturali e meccanismi di immunoflogosi; esiste

**Tabella I** - Classificazione dell'early rheumatoid arthritis effettuata sulla base del termine di tempo.

|                        |  |
|------------------------|--|
| • Very early RA (VERA) | durata di malattia <3 mesi                 |
| • Early RA (ERA)       | durata di malattia <1 anno                 |
| • Late RA              | durata di malattia compresa tra 1 e 5 anni |
| • Very late RA         | durata di malattia >5 anni                 |

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Piercarlo Sarzi-Puttini  
Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco,  
Università di Milano  
Via G.B. Grassi, 74  
20157 Milano  
E-mail: sarzi@tiscali.it

**Tabella II** - Criteri ACR per la diagnosi di artrite reumatoide.

|  |   |
|--|---|
| <b>Rigidità mattutina</b>  | Rigidità dolorosa superiore ad 1 ora in sede articolare e extra-articolare.   |
| <b>Artrite di almeno 3 distretti articolari</b>                  | Artrite di almeno 3 gruppi di articolazioni tra le 14 possibili sedi. Tali manifestazioni devono essere osservate da un medico.   |
| <b>Artrite delle articolazioni delle mani</b>                    | Tumefazione di almeno un distretto articolare di un polso, di un'art.MCF e/o IFP.   |
| <b>Artrite simmetrica</b>  | Contemporaneo coinvolgimento delle stesse aree articolari in entrambi le parti del corpo.   |
| <b>Noduli reumatoide</b>   | Noduli sottocutanei, osservati dal medico, sulle prominenze ossee, sulle superf. estensorie o periarticolari.   |
| <b>Fattore Reumatoide nel siero<br/>Alterazioni radiologiche</b> | Livelli elevati di fattore reumatoide sierico, dimostrati con qualsiasi metodica. Alterazioni radiologiche tipiche dell'artrite reumatoide sui radiogrammi, eseguiti in proiezione antero-posteriore, nella mano e nei polsi. |

invece una definizione effettuata sulla base del termine di tempo, che è stata ottenuta utilizzando misure convenzionali derivate da studi su ampie casistiche, ma purtroppo non adeguata al singolo paziente (3).

Convenzionalmente, si parla di Very Early RA (VERA) quando la durata di malattia è inferiore a 3 mesi, di ERA quando è inferiore ad 1 anno, di Late RA quando la durata è compresa tra 1 e 5 anni e di Very Late RA quando è superiore a 5 anni (Tab. I).

### INADEGUATEZZA DEI CRITERI DELL'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) PER LA DIAGNOSI DI ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO

Uno dei principali problemi associati a tutti gli studi sull'ERA è l'inadeguatezza diagnostica dei criteri ACR (Tab. II) (6). I criteri ACR sono stati creati basandosi su pazienti con AR avanzata e con una finalità classificativa; hanno quindi un basso valore diagnostico (bassa sensibilità) nei primi anni di malattia e non devono essere usati per porre diagnosi di ERA nella pratica clinica. In realtà è noto che i criteri classificativi dell'ACR, pur comunemente utilizzati per l'inserimento dei pazienti in

**Tabella III** - Segni e sintomi precoci patognomonic per la diagnosi di artrite reumatoide. Da Emery P, et al. 2002 (8).

|  |
|--|
| ≥3 articolazioni tumefatte   |
| Coinvolgimento delle articolazioni MCF e MTF (Segno della gronda positivo o Squeeze Test positivo) |
| Rigidità mattutina ≥30 minuti  |
| Buona risposta ai FANS   |

studi clinici ed epidemiologici, non sempre sono idonei a differenziare all'esordio i casi con artrite persistente ad evoluzione erosiva. Occorrono, di conseguenza, criteri che definiscano la prognosi della cosiddetta ERA consentendone la distinzione tra forme a spontanea risoluzione, forme persistenti ma non evolutive e forme evolutive destruenti. Tali criteri una volta stabiliti e convalidati potrebbero essere utili per selezionare popolazioni di pazienti e per condurre ulteriori studi clinici (7).

Recentemente, è stato proposto da utilizzare nella pratica clinica, un semplice algoritmo per la diagnosi di ERA che si basa sulla presenza dei parametri elencati in tabella III (8). Allo stato attuale delle conoscenze, però non esiste un'entità clinica sicuramente riconoscibile e classificabile che possa essere definita ERA; esiste invece un'entità clinica definibile come "early inflammatory polyarthritis" (9). L'"early inflammatory polyarthri-

**Tabella IV** - Diagnosi differenziale di early arthritis.

| <b>Artriti infiammatorie</b>               | <b>Artriti non infiammatorie</b> |
|--|----------------------------------|
| Artrite reumatoide                         | Artrosi generalizzata            |
| Artriti post-virali (parvo-virus, rosolia) | Fibromialgia                     |
| Artrite psoriasica                         |                                  |
| Artrite reattiva (Reiter)                  | <b>Connettivopatie</b>           |
|  | Lupus Sistemico Eritematoso      |
| Spondilite anchilosante                    | Sclerodermia                     |
| Artrite da enteropatia                     | Behçet                           |
| Polimialgia reumatica                      | Panarterite nodosa               |
|  | Connettivite indifferenziata     |
| Artrite da sarcoidosi                      |                                  |
| Gotta poliarticolare/pseudogotta           |                                  |
| Artrite settica                            |                                  |
|  | <b>Altre</b>                     |
| Endocardite batterica sub-acute            | Sindromi paraneoplastiche        |

tis” può evolvere verso un lupus eritematoso sistemico (LES), un’artrite psoriasica (AP), un’AR, o risolversi senza lasciare esiti. L’AR a sua volta può andare incontro a remissione o trasformarsi in forma persistente aggressiva e non. Sokka et al. (10) hanno riportato che le “early inflammatory polyarthritis” possono evolvere nel 50% dei casi in artriti infiammatorie indifferenziate, nel 15-25% dei casi in AR e nel 25-35% in altre forme di artriti (Tab. IV).

Le artriti indifferenziate a loro volta possono in oltre il 50% dei casi risolversi spontaneamente senza lasciare esiti e nel 10-15% dei casi evolvere in AR, in particolare se si riscontrano la positività per il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (anti-CCP), la durata di malattia è superiore a 3 mesi e coinvolge più di 6 articolazioni (Tab. IV). In conclusione, allo stato attuale le “early inflammatory polyarthritis” possono autolimitarsi, oppure evolvere verso forme infiammatorie persistenti erosive o non.

In questo contesto, il concetto di diagnosi viene superato e si identifica con il concetto di evoluzione o “outcome” e quello di prognosi viene sostituito da quello di previsione dell’outcome (11).

Diversi studi nell’ERA, individuano come parametro di outcome la persistenza di malattia a due anni dalla comparsa dei sintomi; tuttavia la maggior parte degli studi condotti negli ultimi anni per l’individuazione di fattori prognostici nell’AR all’esordio utilizza come outcome o la progressione radiologica, valutata secondo score radiografici validati (12) o la disabilità, in genere valutata impiegando l’health assessment questionnaire (HAQ) (13, 14).

In realtà, i rapporti tra danno radiologico e disabilità non sono così stretti e le alterazioni radiologiche concorrono solamente per circa il 30% nel determinismo della disabilità, che dipende principalmente dall’attività di malattia (12, 14).

### FATTORI CONNESSI ALL’EVOLUZIONE DELL’AR ALL’ESORDIO E ALLA GRAVITÀ DELLA MALATTIA

I fattori connessi alla persistenza di malattia a due anni dall’insorgenza dei sintomi sembrano essere la durata di malattia superiore a 3 mesi o 6 mesi e la positività dei test per il FR, ma stanno assumendo un ruolo sempre più importante anche il numero dell’articolazioni dolenti e tumefatte, l’aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) ed

il sesso femminile (2, 15) (Tab. V). Recenti studi inoltre hanno riportato l’importanza degli anticorpi anti-CCP (16, 17).

Il fattore che predispone allo sviluppo di nuove erosioni è senza dubbio la presenza di erosioni alla prima valutazione. Questo parametro, tuttavia, pur rappresentando un formidabile strumento di identificazione dei casi aggressivi, non dovrebbe rientrare tra quelli rilevanti nell’ERA in quanto la diagnosi andrebbe posta prima dello sviluppo di erosioni radiologicamente evidenti. Visser et al. (18), in un’analisi condotta valutando 22 possibili determinanti diagnostici, hanno riportato che i fattori che predicono la persistenza e la comparsa di erosioni articolari nell’ERA sono: durata di malattia  $\geq 6$  mesi, rigidità mattutina  $>30$  minuti, artrite che coinvolge un numero  $\geq 3$  articolazioni, test di compressione (test della gronda) delle articolazioni MTF bilateralmente positivo, positività per il FR IgM, presenza degli anti-CCP e di erosioni alle radiografie delle mani e dei piedi (Tab. VI). Gossec L et al. (19) invece in uno studio che ha coinvolto 191 pazienti affetti da AR classificata secondo i criteri ACR di durata inferiore ad 1 anno, hanno dimostrato che bassi valori di disease activity score

**Tabella V** - Fattori connessi alla persistenza di malattia nell’early inflammatory polyarthritis.

|   |
|---|
| Durata dei sintomi $>12$ settimane  |
| Positività del FR   |
| Coinvolgimento dell’articolazioni del polso, MCF e IFP o delle grosse articolazioni |
| Aumento della VES   |
| Positività degli anti-CCP   |
| Sesso femminile   |
| Criteri ACR solo se i sintomi hanno una durata $>12$ settimane                      |

**Tabella VI** - Fattori predittivi di artrite persistente. Da Visser et al. 2002 (18).

|   |
|---|
| Durata dei sintomi alla prima visita (cut-off 6 mesi) |
| Rigidità mattutina di almeno 1 ora                    |
| Artrite in 3 o più articolazioni                      |
| Test di compressione MTF bilaterale positivo          |
| Positività FR IgM                                     |
| Positività anticorpi anti-CCP                         |
| Erosioni alle radiografie di mani o piedi             |

**Tabella VII** - Fattori che predicono la remissione nell'early rheumatoid arthritis. Da Gossec et al. 2004 (19).

|  |
|--|
| Basso valore di DAS, di HAQ, di indice di Ritchie e di PCR             |
| Bassi valori score di Sharp  |
| FR, anti-CCP, HLA negatività: nessun valore predittivo di remissione   |
| N.B. La remissione correla con gli indicatori di attività di malattia. |

(DAS), HAQ, indice di Ritchie e proteina C-reattiva (PCR) e all'analisi multivariata dello score di Sharp, predicono la remissione clinica. La negatività per gli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA), del FR, degli anti-CCP, invece non predicono la remissione (Tab. VII). In conclusione la remissione è correlata agli indicatori di attività di malattia.

#### **Fattore Reumatoide, anticorpi anti-CCP e altri autoanticorpi**

Il FR è compreso tra i criteri classificativi dell'ACR ed è considerato uno dei fattori diagnostici e prognostici che maggiormente si associa alle forme persistenti ed erosive di AR (20). Negli ultimi anni, è emerso che il FR IgA è quello che si associa alle forme a prognosi più sfavorevole, ma il reale impatto del dosaggio routinario del FR IgA nella pratica clinica resta ancora da valutare. Negli ultimi anni hanno assunto sempre maggiore importanza gli anticorpi anti-CCP, che al pari del FR si associano alle forme più gravi di AR e nell'ERA alla persistenza di malattia (15-17). In uno studio prospettico, su 279 pazienti affetti da ERA, Ronnelid et al. (21) hanno dimostrato che il 58% dei pazienti al basale era positivo per gli anticorpi anti-CCP e che i loro valori diminuivano durante la terapia nei pazienti trattati con sulfasalazina (SSZ), ma non in quelli trattati con gli altri DMARDs, confermando che i pazienti anti-CCP positivi erano affetti da una malattia maggiormente aggressiva rispetto a quelli senza anti-CCP. Risultati simili sono stati ottenuti anche da Nell et al. (22) che hanno inoltre sottolineato che la presenza degli anticorpi anti-CCP spesso coincide con quella del FR e la loro valutazione è utile solamente nei pazienti con artrite che hanno livelli di FR inferiori a 50 Unità Internazionali (UI)/ml. Meyer et al. (17) in un recente studio prospettico a 5 anni, che ha coinvolto 99 pazienti affetti da ERA non trattati con DMARDs, hanno dimostrato che la presenza degli anticorpi anti-CCP al basale si associa alla presenza di danno radiologico e nel corso degli anni ne

favorisce la sua progressione. I pazienti negativi per gli anticorpi anti-CCP presentano una progressione radiologica inferiore a quella osservata in coloro che presentano un aumento della concentrazioni di anti-CCP nei primi 3 anni. La concentrazione degli anti-CCP nei primi 3 anni è del tutto indipendente dalla presenza degli alleli HLADRB1, con l'eccezione per il DRB1\*0404, che si ritrova nelle forme con gli anti-CCP ad alto titolo.

Il bersaglio degli anticorpi anti-CCP è ancora sconosciuto, molte proteine sono citrullinate in vivo, fra queste la filaggrina, la fibrina e la vimentina; la loro citrullinazione coinvolge la conversione di arginina in citrullina da parte della peptidilarginina deaminasi (23, 24). Burchard et al. (25) riportano che il collagene di tipo II, una proteina abbondantemente presente nelle articolazioni, sottoposta all'azione della peptidilarginina deaminasi, viene citrullinato e che autoanticorpi contro un peptide del collagene di tipo II sintetico sono presenti nel 40% dei pazienti affetti da ERA. Gli Autori suggeriscono che una modificazione di questo componente chiave della cartilagine possa essere patogena; tuttavia la natura dell'antigene responsabile della presenza degli anti-CCP resta sconosciuta. Gli anti-CCP nell'ERA hanno una sensibilità diagnostica che oscilla tra 50-65% rispetto a quella del FR che è del 70-75%, ed una specificità compresa tra il 90-98% rispetto a quella del FR che è del 70-80% (25).

Tra gli altri anticorpi riscontrati in corso di ERA sono comparsi anche gli anticorpi anti-fattore perinucleare, anti-cheratina, anti-filaggrina, anti-Sa, anti-enolasi, anti-RA 33, anti-GPI, anti-collagene, ecc. il cui significato non è del tutto chiaro (23).

#### **Associazioni tra geni HLA di classe II o "Shared Epitope" e early rheumatoid arthritis**

Diversi studi hanno dimostrato l'utilità prognostica dello *shared-epitope* o degli alleli HLA-DRB1\*04 e la loro correlazione con la progressione radiologica e la persistenza di malattia (26). Tuttavia, in letteratura il significato di questa associazione è controverso. Questo potrebbe spiegare le differenze osservate nei diversi studi sia nella selezione dei pazienti e sia nei nuovi approcci terapeutici (27). I pazienti affetti da ERA non trattata dovrebbero essere differenziati da quelli con malattia cronica disabilitante sulla base dello *shared-epitope* (25). Per esempio, i pazienti affetti da Late AR dovrebbero essere selezionati basandosi sulla prognosi sfavorevole e conseguentemente sull'alta prevalenza dello *shared-epitope*, che dovrebbe

essere superiore all'80%. Diversi pazienti potrebbero avere una prognosi clinica sfavorevole, ma rispetto al gruppo senza shared-epitope potrebbero essere così pochi da non mostrare differenze. Infine, recentemente è stato dimostrato che la presenza di uno shared-epitope predispone non solo ad una prognosi sfavorevole ma anche a una buona risposta alla triplice terapia (27).

## ASPETTI PATOGENETICI

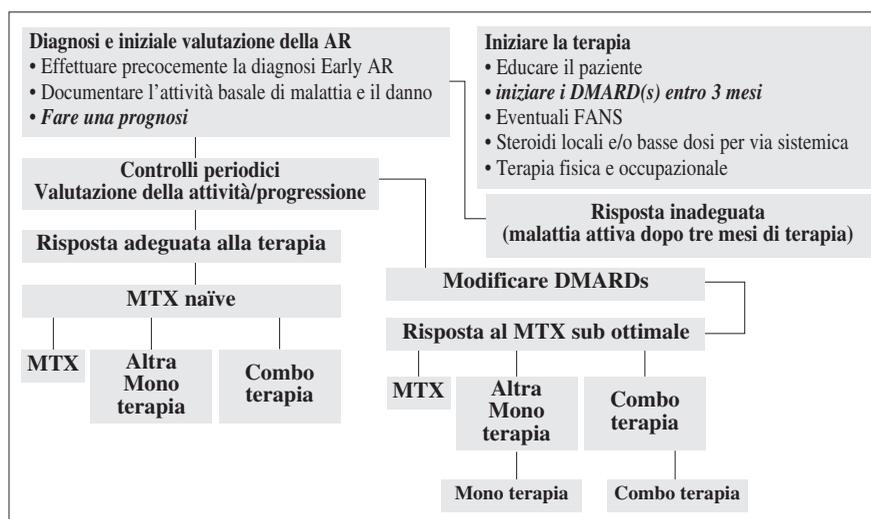
In un recente studio, Raza et al. (28) hanno dimostrato che nei primi 3 mesi, nei pazienti affetti da ERA, che hanno sviluppato AR, i livelli delle citochine prodotte dai linfociti T, dai macrofagi e dalle cellule stromali, quali le interleuchine (IL)-2, IL-4, IL-3, IL-17, IL-15 e il basic fibroblast growth factor (BFGF) e l'epidermal growth factor (EGF), erano significativamente più elevati che nei pazienti che non avevano sviluppato AR. Tuttavia, questo profilo citochinico non era più presente nell'AR conclamata, nella quale emergeva il TNF- $\alpha$  (29). Di conseguenza, l'ERA non solo sembra avere un profilo citochinico diverso rispetto a quello osservato nei pazienti con artrite all'esordio, ma questo profilo sembra essere anche ben distinto da quello dell'AR conclamata. Interventi terapeutici mirati a questi eventi precoci possono prevenire la progressione verso un'AR cronica, anche se non possono essere diversi da quelli utilizzati nelle fasi tardive di malattia (Fig. 1). Lawson CA et al. (30) in recente studio hanno riportato che nei pazienti affetti da early RA non trattati il numero di un particolare subset di linfociti CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> coinvolto nei

processi di flogosi e di autoimmunità è ridotto rispetto a quello osservato nei controlli sani, mentre nei pazienti sottoposti a trattamento con DMARDs il loro valore è intermedio, a dimostrare che la terapia svolge un'azione regolatrice sui T linfociti. Questo particolare subset di linfociti T quindi sembra possa rappresentare un nuovo bersaglio per trattare alcune malattie autoimmuni.

## MARKERS BIOLOGICI

In una rassegna Tak (31) ha dimostrato che il maggior ostacolo all'utilizzo dei markers biologici, per valutare il miglioramento clinico della malattia durante il trattamento, è rappresentato dalla loro notevole eterogeneità. Al contrario, la riduzione del numero dei macrofagi sinoviali osservata dopo biopsie seriate, indipendentemente dalla terapia impiegata, dimostra che i macrofagi sono una popolazione importante nell'AR e che rappresentano un ottimo marcatore, anche se ancora aspecifico. Landewe et al. (32) mediante l'analisi dei prodotti di degradazione del collagene di tipo I e II (telopeptidi C-terminali urinari del collagene di tipo I e II, CTX-I, CTXII), effettuata nel corso di uno studio clinico, hanno dimostrato che entrambi i markers correlano strettamente con l'attività di malattia, suggerendo che ogni alterazione clinica si riflette in un danno articolare riconoscibile fisiologicamente, che in genere può essere evidenziato mediante le tecniche di imaging solo tardivamente. Lindqvist et al. (33) in uno studio prospettico a lungo termine, hanno riportato che nell'ERA oltre alla VES e alla PCR e alla presenza del FR IgA,

**Figura 1** - Algoritmo ACR per il trattamento dell'early RA modificato (53).



anche i valori elevati della proteina oligomerica della matrice cartilaginea (COMP) e degli anti-CCP si associano alla presenza di danni articolari gravi alle articolazioni delle mani e dei piedi secondo gli score di Larsen. Un recente lavoro ha dimostrato che i pazienti affetti da ERA presentano concentrazioni elevate di metalloproteinasi-3 della matrice (MMP-3) e di piridinolina rispetto a quelli con poliartrite indifferenziata e, che i pazienti con AR persistente-erosiva hanno concentrazioni significativamente più elevate di MMP-3 e di piridinolina rispetto ai quelli con malattia persistente non erosiva, ad indicare che la concentrazione di questi elementi si associa ad una forma a prognosi più sfavorevole (34). Infine, un possibile nuovo marker è rappresentato dalla proteasi granzyme B, che ad alti livelli nei pazienti positivi per il FR, favorisce lo sviluppo di erosioni (35). In conclusione non esistono markers diagnostici di malattia; l'erosione è uno degli elementi più tipici della malattia, ma può comparire relativamente tardi e quindi non essere utile per la diagnosi di ERA (36).

## DIAGNOSTICA PER IMAGING

L'esame radiografico diretto è l'indagine di prima istanza, in parallelo alla valutazione clinica e laboratoristica, per valutare il danno articolare nell'AR (39). Esso è particolarmente utile per il follow-up della malattia, per definire la severità e per determinare l'efficacia della terapia farmacologica (40). Van der Heijde et al. (37), utilizzando tecniche di radiografia tradizionale, hanno dimostrato che il 40% dei pazienti affetti da AR sviluppano erosioni entro 6 mesi dall'esordio della malattia, il 60% entro 1 anno e oltre 70% entro i primi 2 anni. Bukhari M et al. (38) hanno invece riportato che molti pazienti con malattia erosiva sviluppano le prime erosioni dopo 2 anni di malattia, rispettivamente il 36% sviluppa erosioni entro 24 mesi e il 47% non presenta nessuna erosione al 41° mese. Alcune tecniche, in particolare la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'ecografia, consentono di individuare più precocemente della radiografia tradizionale la presenza di erosioni all'esordio (41, 42).

La valutazione ecografica articolare sta assumendo un'importanza sempre maggiore; essa permette di riconoscere l'edema infiammatorio capsulo-sinoviale, la sinovite, la valutazione della vascolarizzazione, le alterazioni della cartilagine articolare, le

erosioni ossee e offre la possibilità di uno studio dinamico dell'articolazione, oltre che una approfondita valutazione di tendini e guaine tendinee. L'ecografia inoltre, si è mostrata più sensibile dell'esame obiettivo nell'evidenziare la presenza di sinovite a carico delle piccole e delle grosse articolazioni. In un recente studio sull'ERA, l'ecografia ha evidenziato la presenza di sinovite subclinica nei 2/3 dei pazienti con diagnosi di oligoartrite, e ha consentito di modificare la diagnosi da oligoartrite in poliartrite in 1/3 dei casi (43). Negli ultimi anni sta assumendo un ruolo sempre più importante l'ecografia power doppler (EPD). Essa permette rispetto all'ecografia articolare convenzionale di valutare e di acquisire informazioni sulla vascolarizzazione dei tessuti molli, sulla morfologia e sulle modificazioni della sinovia (44). La tecnica è stata validata mediante l'istopatologia e la RMN, e sembra correlare con il grado di infiammazione della sinovia ed essere sensibile alle sue modificazioni. In un recente studio gli autori hanno voluto dimostrare la potenzialità prognostica dell'ecografia convenzionale e dell'EPD nell'early RA (45). Pazienti con AR precoce erosiva, che assumono dosi stabili di metotrexate (MTX), sono stati randomizzati a ricevere infliximab o placebo. La scala dei grigi e l'EPD si sono dimostrati più sensibili delle tecniche tradizionali nel differenziare i due gruppi. Nel gruppo trattato con MTX, al basale l'ispessimento e vascolarizzazione della sinovia evidenziato dalla scala dei grigi e dall'EPD permetteva di predire lo score radiologico a 12 mesi (45). Questo studio mostra la capacità dell'ecografia di predire l'evoluzione radiologica e di identificare i pazienti a prognosi sfavorevole e incoraggia ad utilizzare una terapia aggressiva nelle fasi precoci di malattia. Tuttavia, occorre ricordare che l'ecografia è una tecnica operatore dipendente che fornisce delle immagini virtuali spesso non disponibili, e che attualmente l'EPD rappresenta solo un valido strumento utilizzato a fini di ricerca.

La RMN in particolare, è in grado di valutare la membrana sinoviale, l'entità della vascolarizzazione e la presenza di edema dell'osso, costituendo un valido ausilio diagnostico nelle fasi precoci di malattia. Inoltre, trova applicazione nella precisa definizione di talune complicanze, quali la sublussazione atlo-occipitale o l'osteonecrosi (42). Sebbene la RMN si sia dimostrata superiore alla radiografia convenzionale nell'evidenziare le erosioni, risultati contrastanti sono invece stati ottenuti dal confronto tra RMN ed ecografia. La RMN al pari dell'ecografia si è mostrata più sensibile

dell'esame obiettivo articolare nell'evidenziare la flogosi della sinovia. In pazienti con AR all'esordio, che non presentano alterazioni radiologiche alle articolazioni dei piedi e delle mani, la RMN è in grado di evidenziare la presenza di sinovite o di edema dell'osso (45). La RMN può assumere anche avere un ruolo prognostico, dal momento che la sinovite e l'edema dell'osso possono predire lo sviluppo di erosioni, e l'assenza di erosioni al basale si associa all'assenza di erosioni radiologiche ad 1 anno. Inoltre, l'edema dell'osso e gli scores della RMN correlano con gli outcomes funzionali a 6 anni. Tuttavia, sebbene la RMN sia una tecnica piuttosto sensibile per rivelare le alterazioni nell'ERA, Haavardsholm EA et al. (46) hanno dimostrato che le immagini standard della RMN, possono avere una bassa specificità, in quanto occasionalmente mostrano segni di moderata sinovite o di erosioni anche nei soggetti sani. Di conseguenza, l'utilizzo della RMN assume un'utilità diagnostica solo se compresa in un preciso contesto clinico. Inoltre, la capacità della RMN di evidenziare le alterazioni ossee e dei tessuti molli in assenza di alterazioni radiologiche, e la discrepanza tra la RMN e i parametri clinici, ne suggeriscono l'utilizzo nel follow-up dei pazienti affetti da ERA in trattamento (42, 47).

## PRINCIPALI REGISTRI DELL'EARLY RA

La frequenza dell'AR aggressiva nei pazienti con artrite all'esordio e l'identificazione delle caratteristiche cliniche ad essa associata sono state ottenute mediante l'attivazione in tutta Europa di registri. Tra questi registri ricordiamo Norfolk Arthritis Register (NOAR), Leiden Early Arthritis Clinic (EAC), Austrian Early Arthritis Registry (EAA), Oslo Rheumatoid Arthritis Register (ORAR), e così via (48-51). Questi registri hanno dimostrato che - i criteri ACR, applicati in fase iniziale, consentono di porre diagnosi di AR nel 35-65% dei casi; nel 15% dei casi la diagnosi nel tempo rimane quella di "artrite indifferenziata" (ossia mancano i criteri diagnostici per la diagnosi di AR); nella maggior parte dei registri il numero di pazienti con AR secondo i criteri ACR raddoppia entro 5 anni e infine l'esordio di malattia presenta un picco tra i 65-75 anni. I risultati di questi registri riportano ancora che la remissione si verifica in una bassa percentuale di casi, che bisogna effettuare un'accurata valutazione dei fattori di rischio genetici, ambientali e clinici, che l'HAQ,

l'età >65 anni, la positività per il FR, la presenza di noduli e il danno strutturale predicono il grado di disabilità.

La positività per il FR, la PCR elevata, le erosioni, gli anticorpi anti-CCP, il valore elevato del HAQ e il numero di articolazioni tumefatte invece correla con l'entità dell'evoluzione radiologica (48-51). Inoltre, i dati del registro NOAR, che ha valutato 384 pazienti affetti da AR, con meno di 2 articolazioni tumefatte e dolenti per almeno 4 settimane, trattati con DMARD (SSZ 60%, MTX 3,3%) e sottoposti ad un follow-up di 5 anni, hanno dimostrato che: iniziare la terapia con DMARD entro 6 mesi dall'esordio di malattia, correla con una probabilità di disabilità a 5 anni sovrapponibile a quella osservata nei pazienti non trattati, mentre iniziarla dopo 6 mesi dall'esordio di malattia, determina una riduzione del HAQ a 5 anni di 1 o 2 volte superiore rispetto a quello osservato nei pazienti non trattati (48).

Inoltre, questo registro ha riportato che l'effetto della terapia con DMARDs sull'evoluzione radiologica (score di Larsen) era inferiore nei pazienti, in cui la terapia veniva iniziata dopo 6 mesi dall'esordio di malattia. In Italia per raggiungere gli stessi obiettivi è stato effettuato il progetto "Italian Rheumatologists Study Group on Rheumatoid Arthritis" (GIARA) (52). Questo progetto, che ha coinvolto 103 Centri dei quali 86 Attivi e 1.130 pazienti, ha dimostrato che solo il 15% dei pazienti con AR di durata <2 anni ha una forma aggressiva, ma che il 33% presenta erosioni, che sono un indice di malattia aggressiva. La definizione GIARA di AR aggressiva quindi è poco sensibile e sottostimata, o si rende necessario migliorare la qualità di lettura delle radiografie (52). Questo studio inoltre conferma l'associazione tra FR e malattia erosiva e mostra che in Italia circa il 40% dei pazienti di nuovo arrivo non è in terapia e tra quelli trattati non esiste nessuna differenza tra AR aggressiva e non.

## TERAPIA E EARLY RA

In questi ultimi anni sta inoltre emergendo la possibilità che un trattamento maggiormente aggressivo, in grado di controllare precocemente l'attività di malattia, comporti un rilevante vantaggio in termini di progressione delle lesioni radiologiche negli anni successivi (Fig. 1) (53).

Gli studi che offrono indicazioni su questo aspetto derivano dall'impiego precoce di steroidi a basse

dosi (54), di terapie di combinazione con o senza steroidi a dosi elevate (55) e di agenti anti-TNF- $\alpha$  (56).

## CORTICOSTEROIDI

La capacità anti-infiammatoria degli steroidi, fondata in particolare sulla rapida inibizione contemporaneamente sia della produzione di citochine ad azione flogistica, quali TNF e IL-1, sia della loro azione anti-infiammatoria (54), ne sta diffondendo l'utilizzo nel trattamento della early AR.

La loro efficacia nel controllare nel breve termine l'attività di malattia è attualmente largamente condivisa e documentata in studi controllati condotti su pazienti con ERA e nello recente studio BeSt (57-61). È inoltre dimostrata la capacità di basse dosi di prednisone (fra 7,5 e 10 mg al giorno) di interferire con la progressione dei processi erosivi articolari, con azione quindi simile ai DMARDs, oltre che anti-infiammatoria (62, 63).

Tale azione sulla progressione di malattia non sembra evidenziarsi con dosaggi di prednisone <7,5 mg die.

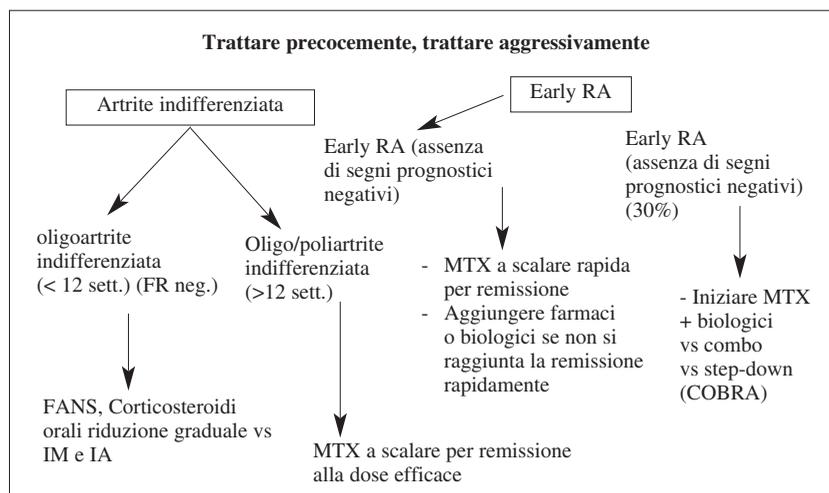
## DMARDs NEL TRATTAMENTO DELL'EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Tutti i pazienti con AR sono candidati alla terapia con DMARDs, trattamento che dovrebbe essere instaurato non appena posta una diagnosi (Fig. 2) (64, 65). In realtà, i DMARDs dovrebbero essere utilizzati in tutti i pazienti positivi per il FR e con poli- o oligo-artrite indifferenziata (confermata dalla assoluta certezza della presenza della tumefa-

zione delle articolazioni) anche se la durata di malattia è inferiore a 3 mesi (65).

Tutti i DMARDs sono stati impiegati per il trattamento dell'AR ma attualmente il MTX, probabilmente per la bassa tossicità e l'efficacia dimostrata, in Italia e negli Stati Uniti, è considerato il farmaco di riferimento (66, 67). Il MTX è il farmaco più frequentemente associato a tutti gli altri farmaci, biologici e non, utilizzati nel trattamento dell'AR; determina un marcato miglioramento clinico, ma raramente induce remissione; solamente 1/3 dei pazienti mostra un miglioramento pari al 50% dopo 2 o 4 anni dall'inizio della terapia (65). La maggior parte degli studi concorda nel ritenerlo in grado di diminuire la progressione radiologica quando confrontato al placebo, all'azatioprina, all'auranofin, alla D-penicillamina, ed agli anti-malarici di sintesi. Gli studi controllati vs placebo hanno dimostrato che anche la SSZ a 12 mesi determina un miglioramento dei parametri clinici e riduce la progressione radiologica (68, 69). Un ritardo nella progressione del danno radiologico è stata osservata anche in pazienti con AR trattati con ciclosporina (CSA) (70); mentre l'idrossiclorochina (HCO) è in grado di determinare un miglioramento dell'outcome clinico, ma non riduce la progressione radiologica rispetto al placebo (71). Numerosi studi hanno confrontato i DMARDs tra di loro al fine di individuare il farmaco più efficace. Uno studio doppio cieco che ha confrontato la SSZ con l'HCO, ha dimostrato che la SSZ nelle prime 48 settimane riduce significativamente la progressione radiologica rispetto all'HCO, ma che i due farmaci non differiscono dal punto di vista clinico (72). In un studio che ha confrontato la CSA con la clorochina (CO) è stato riportato che la CSA

**Figura 2** - Early arthritis/RA: trattamento consigliato.



mostra un'efficacia e una tollerabilità simile a quella della CO (70); in un altro lavoro che ha confrontato la CSA con i Sali d'oro emerge che la CSA è meglio tollerata e che entrambi ritardano la progressione radiologica (73). Quando la SSz è stata paragonata con i Sali d'oro, è emerso che la SSz è più efficace dei Sali d'oro nel ridurre la progressione radiologica a 1 anno (74). Quando il MTX è stato confrontato con i Sali d'oro è emerso che i due farmaci mostrano la stessa efficacia clinica e che non differiscono per gli outcomes radiologici, ma il MTX ha una tollerabilità migliore (75). Van Jaarsveld et al. (76) hanno confrontato diverse strategie terapeutiche: terapia con DMARDs "deboli" versus DMARD "potenti" per un lungo periodo versus terapia con "potenti" DMARDs per un breve periodo. I DMARDs "potenti" a 12 mesi mostravano una efficacia significativamente superiore a quella dei DMARDs "deboli" sugli scores articolari, sugli indici di remissione e sulla progressione radiologica, ma solo il controllo della progressione radiologica continuava fino al 24° mese. L'utilizzo del MTX seguito dalla SSz sembra fornire rispetto alle altre strategie terapeutiche i risultati migliori. Nella malattia stabilizzata, la leflunomide (LFN), in una coorte di 358 pazienti (42% con durata di malattia di circa 2 anni, 47% DMARD naive) ha mostrato un'efficacia e una tollerabilità simile a quella della SSz, associato a un rapido miglioramento clinico e a una significativa riduzione della disabilità alla 24ª settimana ( $P < 0,5$ ) (77). Quando la LFN è stata confrontata con il MTX su una coorte di 482 pazienti (38% con durata  $< 2$  anni, 43% DMARD naive), ha dimostrato a 52 settimane una efficacia sovrapponibile a quella del MTX ma un maggior miglioramento della funzionalità (78). Stenger et al. (79) hanno fornito ulteriori dimostrazioni sull'efficacia delle terapie aggressive. In conclusione, è necessario individuare precocemente i pazienti con ERA a prognosi sfavorevole e trattare questo gruppo di pazienti con una terapia aggressiva, al fine di controllare la progressione radiologica.

#### ***Combinazione terapeutica dei DMARD: studi sull'ERA***

Il trattamento con un singolo DMARD spesso non controlla in modo soddisfacente i sintomi, o non impedisce la progressione del danno articolare, per cui è sempre più diffusa la tendenza ad associare DMARDs diversi, per quanto non vi sia accordo se sia più conveniente introdurre questo tipo di trattamento in un approccio sequenziale ("step-up")

quando un singolo DMARD ha fallito, o iniziare addirittura la terapia con una associazione e, una volta raggiunto il controllo della malattia, ritornare ad un singolo DMARD ("step-down") (64).

La combinazione terapeutica, di due o tre farmaci combinati in successione, che può basarsi su molecole capaci di integrarsi come meccanismo d'azione, deve essere capace di offrire una copertura biologica di tipo additivo (se non sinergico) sui diversi aspetti della flogosi autoimmune, nessun aumento di tossicità (farmacocinetica compatibile, profili di tossicità diversi) e la possibilità di ridurre le resistenze farmacologiche.

Le scelte più ovvie sono quelle che nella letteratura si sono dimostrate le più efficaci nei trials clinici, vale a dire la combinazione MTX + CSA + SSz (MCS) (80, 81) e quella MTX + SSz + HCO (MSH) (82). Queste combinazioni offrono garanzie di efficacia e di tollerabilità nel medio termine, per cui dovrebbero essere utilizzate in rapida successione nel momento in cui la monoterapia non offrisse i risultati clinici attesi. Nel momento nel quale anche le combinazioni MCS o MSH, non portano alla parziale remissione, si imporrebbe l'impiego dei farmaci biologici da soli, dopo sospensione del MTX, o in combinazione con MTX o con altri DMARDs in caso di particolare farmaco resistenza o di intolleranza al MTX.

Dougados et al. (83) e Haagsma et al. (84) hanno riportato due studi, nei quali sono stati confrontati la combinazione MTX + SSz rispetto alla monoterapia MTX o SSA. La combinazione MTX + SSz e la monoterapia MTX o SSz sono ben tollerate, ma non differiscono per efficacia clinica o radiologica, sebbene i dati siano lievemente migliori nei pazienti trattati con la terapia combinata. In entrambi gli studi, il MTX quando utilizzato in monoterapia ha mostrato la stessa efficacia della SSz (83, 84).

Nel trial "Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy Trial" (FIN-RACo), 195 pazienti affetti da ERA sono stati randomizzati a ricevere MTX + SSz + HCO, e prednisolone versus SSz in monoterapia (associata non al prednisolone), che più tardi veniva sostituita con MTX (58). L'outcome principale dello studio FIN-RACO era la remissione, definita come assenza di articolazioni dolenti e tumefatte, rigidità mattutina  $\geq 15$  minuti, assenza di dolore, e VES nella norma. Secondo questi criteri a 2 anni era in remissione il 37% dei pazienti in terapia combinata e il 18% dei soggetti in monoterapia ( $P = 0,003$ ) (58). La progressione radiologica e la disabilità a 5 anni era

minore nei pazienti trattati precocemente con la terapia combinata rispetto ai pazienti sottoposti alla monoterapia, sebbene dopo i primi 2 anni di trattamento la strategia terapeutica dipendeva dal medico. A 5 anni la mediana dello score di Larsen era di 11 nei pazienti trattati con la terapia combinata e di 24 nel gruppo in monoterapia con SSZ ( $P < 0,01$ ) (85). A 2 anni la scelta terapeutica diveniva libera, ma a 5 anni la progressione radiologica continuava ad essere significativamente rallentata nel 33% dei pazienti sottoposti a terapia combinata. Inoltre, a 5 anni i pazienti sottoposti a terapia combinata mantenevano la loro capacità lavorativa rispetto al gruppo trattato con SSZ in monoterapia, (86). Il 54% dei pazienti non raggiungeva una risposta ACR 20 per oltre 6 mesi e diventava permanentemente disabile entro 5 anni rispetto al 22% dei pazienti che avevano raggiunto una risposta ACR 20 o ACR 50. Inoltre, se a 6 mesi il paziente era in remissione non riceveva l'assegno di malattia (87). Questo dato indica che una risposta ACR 20 o ACR 50 è l'obiettivo che deve essere raggiunto da pazienti con ERA in terapia. Nello studio COBRA è stato riportato un approccio di tipo step-down SSA, MTX e prednisolone (60 mg a scalare fino a 7,5 mg alla 6<sup>a</sup> settimana) versus SSA in monoterapia (57). Nel gruppo trattato con la terapia combinata MTX, SSZ e prednisolone, alla 28<sup>a</sup> settimana il 28% dei pazienti raggiungeva la remissione rispetto al 16% del gruppo trattato con SSZ in monoterapia. Alla 56<sup>a</sup> settimana, il 32% dei pazienti in terapia combinata permaneva in remissione per un breve periodo rispetto al 24% del gruppo trattato con SSZ in monoterapia. Dopo la sospensione alla 28<sup>a</sup> settimana dello steroide e alla 40<sup>a</sup> settimana del MTX, solo un paziente in terapia con MTX e 3 in monoterapia con SSZ dall'inizio mantenevano la remissione clinica alla 56esima settimana. Sebbene il notevole miglioramento radiologico osservato nelle prime 80 settimane, dopo la sospensione dello steroide, l'attività di malattia era simile nei due gruppi di pazienti (57). Inoltre, nel gruppo trattato con steroidi si osservava una lieve perdita della massa ossea. L'analisi costo-efficacia considerava superiore la terapia combinata (58). I risultati a lungo termine di questo trial mostrano come il tasso di progressione radiologica del danno in corso di AR possa essere marcatamente rallentato da una terapia aggressiva precoce (65). Nel tentativo di raggiungere questi risultati nei pazienti affetti da ERA con prognosi sfavorevole, nello studio "Tight Control for RA" (TICORA) è stata utilizzata una te-

rapia aggressiva caratterizzata dall'associazione triamcinolone per uso intraarticolare o intramuscolo 1 volta al mese per 3 volte consecutive, associata al MTX in monoterapia o alla triplice terapia (MSH) oppure alla combinazione MTX, CSA oppure alla monoterapia con LFN, che sostituiva il MTX (59). A 18 mesi il 65% dei pazienti sottoposti a terapia aggressiva raggiungeva la remissione clinica secondo i criteri EULAR. Il 36% dei pazienti sottoposti alla terapia di routine e il 9% dei pazienti trattati con la terapia aggressiva precocemente non raggiungevano la risposta ACR20 (59). Questi pazienti praticamente possono essere definiti come non responders alla terapia convenzionale e possono essere considerati nella pratica reumatologica come dei possibili candidati alla terapia biologica. Nel gruppo in terapia aggressiva la progressione radiologica a 18 mesi era notevolmente rallentata secondo l'indice di Sharp, rispettivamente l'indice totale di Sharp era pari a 4,5 versus 8,5 del gruppo in terapia convenzionale (59). In conclusione anche lo studio TICORA conferma l'efficacia della terapia combinata aggressiva e precoce nei soggetti affetti da ERA e sottolinea ancora una volta il ruolo dello steroide come DMARD. Recentemente l'importanza della terapia steroidea nei pazienti affetti da ERA in fase attiva è stata confermata dal trial, "Cyclosporine, Methotrexate and Steroid in RA" (CIMESTRA) (60). In questo studio su 160 pazienti affetti da ERA in fase attiva, è stato dimostrato che la terapia combinata betametasona intraarticolare, MTX, CSA permette di raggiungere una risposta clinica ACR20 nei soggetti definiti ACR non responders, e una risposta clinica ACR 50 e ACR 70 in un numero maggiore di pazienti rispetto alla combinazione betametasona, MTX, ma che entrambe le associazioni rallentano la progressione radiologica nella stessa misura (60). Nel complesso, vi è una consistente evidenza di un effetto additivo di farmaci efficaci singolarmente nel ritardare o evitare la comparsa di nuove erosioni (65). Tuttavia, uno degli studi più interessanti pubblicati negli ultimi mesi è il trial BeST, nel quale gli autori confrontano gli outcomes radiologici e clinici di quattro strategie terapeutiche diverse (Tab. VIII) (61). Si è trattato di uno studio in aperto, con stretto monitoraggio da parte di uno sperimentatore in cieco, nel quale i pazienti erano affetti da AR da meno di 1 anno. Le braccia di terapia comprendevano: primo gruppo: monoterapia sequenziale con DMARD, a iniziare con dosi medie di MTX; secondo gruppo: terapia combinata secondo schema

Tabella VIII - Principali trials sull'efficacia degli agenti anti-TNF- $\alpha$  nell'early RA.

| Nome Trial e Bibliografia | Tipo             | Follow-up (sett.) | Confronto  | Pazienti (num.) | Durata malattia                  | Regime terapeutico  | ACR 50   | ACR 70   | Remissione (DAS 28 < 2,6) | Progressione Danno rad. Score Sharp-Van der Heijde |
|---------------------------|------------------|-------------------|--|-----------------|----------------------------------|---|----------|----------|---------------------------|--|
| TEMPO (90, 91)            | Sottoanalisi RCT | 104               | MTX + Etanercept<br>Versus ciascun farmaco in monoterapia  | 229             | $\geq 6$ mesi<br>$\leq 3$ anni   | MTX + placebo   | 43       | 23       | 19                        | -  |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | Etanercept + placebo                                      | 58       | 33       | 34                        | -  |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | MTX + Etanercept  | 69       | 44       | 43                        | -  |
| ERA (93, 94)              | RCT              | 132               | MTX<br>Versus Etanercept   | 632             | <3 anni                          | MTX<br>Etanercept 25 mg                                   | 42<br>49 | 24<br>29 | -<br>-                    | 3,2<br>1,3   |
| ASPIRE (88)               | RCT              | 54                | MTX in monoterapia<br>Versus<br>MTX + Infliximab   | 1049            | $\geq 3$ mesi o<br>$\leq 3$ anni | MTX+placebo   | 32       | 21       | 15                        | 3,7  |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | MTX + infliximab 6 mg/kg                                  | 46       | 33       | 21                        | 0,4  |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | MTX + infliximab 3 mg/kg                                  | 50       | 37       | 31                        | 0,5  |
| PREMIER (96)              | RCT              | 104               | Adalimumab + MTX<br>vs ciascun farmaco in monoterapia  | 799             | <3 anni                          | MTX   | 43       | 28       | 25                        | 10,4   |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | Adalimumab  | 37       | 27       | 25                        | 5,5  |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | MTX + Adalimumab  | 59       | 47       | 50                        | 1,9  |
| Best (61)                 | RCT              | 132               | Monoterapia sequenziale<br>Vs Terapia combinata step-up Vs Combinata + steroide<br>Vs MTX + infliximab | 508             | <1 anno                          | MTX/SSA/LEF   | -        | -        | 42                        | 10,03  |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | MTX/MTX+SSA/ MTX +SSA+HCO                                 | -        | -        | 42                        | 10,79  |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | MTX+prednisone +SSA/MTX+CSA + prednisone/MTX + Infliximab | -        | -        | 42                        | 8,62   |
|                           |                  |                   |  |                 |                                  | MTX +Infliximab 3 mg/kg/ MTX + Infliximab 10 mg/kg/ SSA   | -        | -        | 42                        | 8,87   |

step-up con DMARDs; terzo gruppo terapia combinata con DMARD e alte dosi di prednisone; quarto gruppo terapia combinata MTX + infliximab. L'obiettivo di tutte le strategie terapeutiche era quello di raggiungere una bassa attività di malattia (DAS  $\leq 2,4$ ), per questo il trattamento veniva modificato ogni 3 mesi (61). Sono stati analizzati in totale 508 pazienti affetti da AR; dopo 2 anni il 42% dei pazienti di ogni gruppo era in remissione clinica (DAS < 1,6) a dimostrazione che una terapia aggressiva permette di controllare l'attività di malattia. Ad un follow-up a oltre 2 anni, l'attività di malattia era molto bassa nel terzo e nel quarto gruppo. Nel quarto gruppo inoltre durante i primi 3 anni era evidente un rapido miglioramento del DAS e del HAQ. A 1 e a 2 anni, il valore medio del DAS era simile in tutti e quattro i gruppi, e il valore medio del HAQ era significativamente maggiore nei pazienti del primo gruppo rispetto al terzo e al quarto gruppo (Tab. VIII). La progressione radiologica era significativamente più bassa nei

gruppi trattati con terapia combinata o biologici precocemente. Il numero degli avversi era sovrapponibile nei diversi gruppi. Nel primo gruppo il 33% dei pazienti alla termine del secondo anno riceveva solo il MTX, conseguentemente 1/3 circa dei pazienti affetti da ERA presentava una bassa attività di malattia dovuta al MTX. Nel quarto gruppo la dose dell'infliximab veniva modificata in rapporto all'attività di malattia; nei pazienti che raggiungevano una buona risposta clinica la dose non veniva aumentata. Durante i 2 anni di trattamento il 54% dei pazienti aveva interrotto la terapia con infliximab senza mostrare una riacutizzazione del quadro clinico e la dose del MTX era stata ridotta. La progressione radiologica era stata meno marcata nei pazienti responders rispetto a quelli che avevano necessitato un incremento della dose di infliximab (Tab. VIII). In conclusione, ad un follow-up a 2 anni, il 33% dei pazienti del primo gruppo e il 54% dei pazienti del quarto gruppo erano stati trattati con MTX in monoterapia. Lo

stato di salute generale era migliorato nel 91% dei pazienti trattati con infliximab, nel 87% dei pazienti in monoterapia sequenziale, nell'85% dei soggetti in step-up e nel 77% di quelli in terapia combinata. Una terapia aggressiva precoce che utilizza gli steroidi, o gli anti-TNF- $\alpha$  è più efficace della monoterapia sequenziale e/o della terapia step-up (61).

In conclusione, tutte le terapie combinate che utilizzano lo steroide ottengono i risultati migliori, a sottolineare come con ogni probabilità questo farmaco si comporti da DMARD.

### AGENTI ANTI-TNF- $\alpha$

In una recente review sui DMARDs convenzionali nell'AR, Sokka et al. (65) hanno riportato che il 20-30% dei pazienti trattati con DMARDs non migliora in maniera adeguata e quindi è candidato al trattamento biologico all'esordio della malattia. Al contrario, in alcuni pazienti affetti da ERA, la sola blanda terapia con anti-malarici, può indurre la remissione. Per valutare l'efficacia degli agenti anti-TNF- $\alpha$  nell'ERA sono stati effettuati diversi studi. Nel trial doppio cieco randomizzato controllato "Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset" (ASPIRE), 1049 pazienti sono stati sottoposti al trattamento con l'associazione infliximab (3 mg/kg o 6 mg/kg) + MTX o MTX + placebo (88). Dopo 54 settimane di follow-up, il 38,9% dei pazienti in terapia con infliximab 3 mg/Kg + MTX e il 46,7% dei pazienti in terapia con infliximab 6 mg/kg + MTX avevano raggiunto un miglioramento clinico secondo i criteri ACR rispetto al 26,4% dei pazienti trattati con MTX + placebo (Tab. VIII). La percentuale dei pazienti che avevano raggiunto la remissione (DAS 28 <2,6) era maggiore nei pazienti trattati con infliximab rispetto a quelli trattati con MTX (Tab. VIII). La progressione del danno radiologico era pari a 3,7 nel gruppo placebo, 0,4 nel gruppo con infliximab 3 mg/kg, e 0,5 nel gruppo con infliximab 6 mg/kg ( $P < 0,01$ ) (Tab. VIII). Nel gruppo trattato con infliximab + MTX rispetto al gruppo in monoterapia con MTX un ulteriore 11% dei pazienti mostrava un miglioramento pari a 0,22 punti del HAQ, che è un indice di marcato miglioramento clinico. Nel gruppo trattato con infliximab, inoltre, come per altro già dimostrato nei precedenti trials, è stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al gruppo in mo-

noterapia con MTX, rispettivamente 14% vs 11% e in particolare di infezioni (2,4% vs 5,6% (88). I risultati di questo studio dimostrano l'efficacia clinica, radiologica e funzionale della combinazione MTX, infliximab rispetto alla monoterapia con MTX. Il 65% dei pazienti trattati con MTX mostra un miglioramento della capacità funzionale e una progressione media delle erosioni di 0,3 punti. Sulla base di questi dati, dal momento che i pazienti trattati con infliximab sviluppano più frequentemente eventi avversi dei soggetti in monoterapia con MTX, questo studio non dimostra la superiorità della terapia combinata con infliximab per tutti i pazienti affetti da ERA (88, 89).

Nel "Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes" (TEMPO) per la prima volta sono stati confrontati tra loro MTX e etanercept in monoterapia, e MTX e etanercept in combinazione (90). Dopo 2 anni di follow-up, nei pazienti affetti da AR all'esordio è stata effettuata un'ulteriore analisi per valutare l'efficacia terapeutica della combinazione etanercept + MTX rispetto alla monoterapia (91). I pazienti sottoposti a terapia combinata mostravano una risposta clinica e un miglioramento della capacità funzionale maggiore rispetto ai pazienti trattati con etanercept o MTX (Tab. VIII). La remissione clinica (DAS <1,6) era stata raggiunta dal 19% dei pazienti in monoterapia con MTX, dal 34% dei pazienti in monoterapia con etanercept e dal 43% dei soggetti in terapia combinata. I risultati dei pazienti con ERA non mostrano alcuna differenza rispetto a quelli osservati negli altri pazienti appartenenti allo stesso trial. Il Trial "Early Rheumatoid Arthritis" (ERA) è stato il primo trial clinico che ha confrontato l'efficacia dell'etanercept in monoterapia con quella del MTX in monoterapia nei pazienti con ERA a prognosi sfavorevole. In questo trial randomizzato controllato è stato somministrato, per un anno a 632 pazienti, etanercept due volte alla settimana (25 mg o 10 mg sottocute) o MTX per via orale 1 volta alla settimana (dose media 19 mg/sett). Dopo 1 anno 512 sono stati inclusi in un'estensione dello studio a ricevere MTX 19 mg/sett, o etanercept (10 mg o 25 mg) (92). A 12 mesi la risposta clinica era significativamente superiore nei soggetti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con MTX. A 2 anni la risposta ACR 20 era significativamente superiore nel gruppo trattato con etanercept rispetto a quello in monoterapia con MTX, rispettivamente 72% versus 59%;  $P = 0,005$  (93). La progressione radiologica era significativamente inferiore nel gruppo trattato con etaner-

cept rispetto al gruppo con MTX (Tab. VIII). A 1 anno di follow-up, il 55% dei pazienti in monoterapia con MTX e dei pazienti in monoterapia con etanercept 25 mg, mostravano un rilevante miglioramento clinico dimostrato dal recupero della capacità funzionale ( $\Delta$ HAQ 0,5 rispetto al basale). In un follow-up a 2 anni, i pazienti con AR all'esordio aggressiva trattati con etanercept 25 mg mostrano una minore progressione radiologica e un maggiore mantenimento della capacità funzionale (Tab. VIII). Inoltre, nella fase di estensione dello studio l'efficacia di etanercept si è manteneva per ulteriori 5 anni senza determinare un aumento degli eventi avversi (94). Questi dati confermano la sicurezza della terapia con gli agenti anti-TNF nel lungo termine (94). Inoltre, Criswell et al. (27) hanno dimostrato che i pazienti che presentano due alleli HLA-DRB1 che codificano per l'epitopo comune, presentano una risposta ACR50 all'etanercept maggiore. Nello studio PREMIER 799 pazienti affetti da RA da meno di 3 anni sono stati trattati con la combinazione MTX (la dose veniva aumentata fino a 20 mg), adalimumab (40 mg ogni 15 giorni) o con MTX o adalimumab in monoterapia per 2 anni (95). I pazienti trattati con la terapia combinata mostravano un rapido miglioramento clinico valutato secondo la risposta ACR 20, ACR 50 e ACR 70 (Tab. IX). A 2 anni il 50% dei pazienti in terapia combinata raggiungeva la remissione clinica ( $DAS\ 28 < 2,6$ ) rispetto al 25% dei pazienti in monoterapia (Tab. VIII). Rispetto al gruppo trattato con MTX in monoterapia i pazienti trattati con adalimumab mostravano una progressione radiologica minore (Tab. VIII). La frequenza degli eventi avversi era la stessa nei due gruppi. Questo studio dimostra che la combinazione adalimumab + MTX rispetto alla monoterapia determina un marcato miglioramento clinico e radiologico e si associa a marcata remissione clinica (50% dei pazienti) e a una buona risposta ACR 70 (49% dei pazienti) (95).

In conclusione, questi trials dimostrano che la terapia con gli agenti anti-TNF- $\alpha$  nei pazienti affetti da AR soprattutto quando associata al MTX, rallenta significativamente la progressione radiologica oltre migliorarne il quadro clinico (Tab. VIII) (65, 64).

## ALTRI FARMACI

I bisfosfonati inibiscono l'attività degli osteoclasti, responsabili delle erosioni nell'AR. Jarrett SJ et al. (96) in un recente studio, condotto su 39 pazienti

affetti da ERA trattati con MTX, hanno dimostrato che l'associazione MTX (5 mg) + acido zolendronico impedisce la formazione di nuove erosioni esaminate con l'utilizzo della RMN in oltre il 50% casi rispetto al MTX + placebo.

## INDICI DI ATTIVITÀ UTILIZZATI NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON EARLY RA

La valutazione dell'attività di malattia, richiede l'utilizzo di indici che possono risultare problematici da calcolare o da valutare. Per valutare l'attività di malattia in maniera più semplice è stato convalidato nei pazienti con AR e con ERA un indice composito di attività Clinical Disease Activity Index (CDAI) facilmente calcolabile (97). Il CDAI correla con le alterazioni funzionali e con quelle radiologiche ed è sensibile alle loro variazioni. Il calcolo del CDAI è il risultato della somma delle articolazioni dolenti e tumefatte calcolato su 28 articolazioni, dello stato generale del paziente valutato con la scala analogica visiva (VAS) 0-10 cm, e dell'attività di malattia generale valutata con la scala VAS 0-10 dal medico. Sono stati forniti per il CDAI, così come per un altro semplice sistema di valutazione a punti, l'indice semplificato di attività di malattia Simplified Disease Activity Index (SDAI), dei valori soglia per l'attività di malattia e per la remissione. Questo indice è ottenuto dalla somma delle stesse variabili cliniche dello CDAI + la PCR. La loro stretta correlazione con gli altri indici già in uso dimostra che essi possono essere utilizzati nel follow-up dei pazienti affetti da AR all'esordio.

## PROGNOSI

Diversi studi hanno affrontato il problema riguardante i criteri prognostici nell'ERA, che noi abbiamo ampiamente discusso nella prima parte del nostro lavoro (98).

Sebbene la maggior parte degli studi sia concorde nell'identificare alcuni fattori di sicuro impatto prognostico quali la positività per FR, il numero di articolazioni tumefatte e il valore del HAQ, non appare ancora possibile una precisa prognosi dell'outcome radiologico. Recentemente è stato fornito uno score quantitativo basato sui parametri clinici, laboratoristici e radiologici per la determinare nell'ERA il rischio di persistenza e di erosività a

due anni (Tab. VI) (18). Tuttavia, questo score necessita di ulteriori validazioni prima di essere utilizzato nella pratica clinica. Gossec L et al. (19) invece hanno dimostrato che bassi valori degli indici di attività di malattia favoriscono una remissione clinica più rapida (Tab. VII).

## CONCLUSIONI

L'ERA se trattata in modo inadeguato, determina in breve tempo una significativa perdita della capacità lavorativa, dovuta al danno funzionale. L'AR

aggressiva rappresenta un'urgenza medica che deve essere trattata il più presto possibile, per questo è necessario individuare e trattare le artriti infiammatorie aggressive in fase precoce, indipendentemente dalla diagnosi.

Si consiglia di utilizzare tutti gli strumenti disponibili per il riconoscimento precoce di aggressività (indicatori clinici di rischio, anti-CCP, ecografia, RMN) e ove possibile istituire le "early clinics" o comunque un sistema che consenta l'arrivo alla struttura di Reumatologia di riferimento in tempi brevissimi.

### RIASSUNTO

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che coinvolge le articolazioni sinoviali caratterizzata da distruzione articolare e disabilità. Una corretta gestione della malattia si fonda pertanto sulla diagnosi tempestiva e su un'appropriata applicazione di vari presidi farmacologici, al fine di ridurre la probabilità di insorgenza del danno articolare irreversibile. Tuttavia, i fattori capaci di predire l'evoluzione di un'artrite all'esordio verso un'AR persistente erosiva sono ancora limitati. È stato dimostrato, utilizzando tecniche di radiografia tradizionale, che il 40% dei pazienti affetti da AR sviluppano erosioni entro 6 mesi, il 60% entro 1 anno e più del 70% entro i primi 2 anni. Si è pertanto sviluppato il concetto di "window of opportunity", vale a dire di un periodo iniziale di malattia particolarmente sensibile all'azione dei Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARDs) durante il quale sembra possibile incidere significativamente sulla progressione della malattia. Un trattamento aggressivo con DMARDs, instaurato precocemente, può modificare il decorso della malattia. Tuttavia, non esistono delle linee guida che siano in grado di indicarci il farmaco che occorre utilizzare in prima istanza, se iniziare con una monoterapia o una terapia combinata. Poiché i farmaci anti-TNF- $\alpha$  hanno dimostrato di rallentare significativamente la progressione radiologica nei pazienti affetti da AR all'esordio, i miglioramenti ottenuti da questi farmaci stanno assumendo un interesse sempre maggiore.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide all'esordio, early inflammatory polyarthritis, DMARDs, agenti anti-TNF.

**Key words** - Early rheumatoid arthritis, early inflammatory polyarthritis, DMARDs, anti-TNF agents.

## BIBLIOGRAFIA

- Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 123-51.
- Amjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS, Bulpitt KJ, Wong WK, Paulus HE. Dating the "window of therapeutic opportunity" in early rheumatoid arthritis: accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol* 2004; 31: 1686-92.
- Quinn MA, Cox S. The evidence for early intervention. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 575-89.
- Machold KP, Nell V, Stamm T, Aletaha D, Smolen JS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 282-8.
- Young A. Early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 659-79.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3333-36.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-7.
- Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS. Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 605-26.
- Sokka T, Pincus T. A historical perspective concerning population-based and clinical studies of early arthritis and early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S5-14.
- Quinn MA, Emery P. Potential for altering rheumatoid arthritis outcome. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 763-72.
- van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Reil PL, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26-34.
- Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathay MA, Hawley D, Spitz PW, Fries JF. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1480-8.

14. Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B, Turiel M, Cazzola M, Atzeni F. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Dis* 2002; 3: 18.
15. Wolfe F. The prognosis of rheumatoid arthritis: assessment of disease activity and disease severity in the clinical. *Am J Med* 1997; 103: 12-185.
16. Ates A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 499-504.
17. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD, Labarre C, Dougados M, Goupille P, et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R40.
18. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.
19. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, Sany J, et al. Prognostic Factors for Remission in Early Rheumatoid Arthritis: a Multiparameter Prospective Study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 675.
20. De Rychie L, Peene I, Hoffman IEA, Kruithof E, Union A, Meheus L, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnosis value, association with radiological progression rate and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1587-93.
21. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CCP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CCP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1744-9.
22. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Autoantibodies profile as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1731-8.
23. Mierau R, Genth E. Diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis, with special emphasis on laboratory analysis. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 138-43.
24. Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2336-46.
25. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, Engstrom A, Kalden JR, Holmdahl R. Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1643-52.
26. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1117-21.
27. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, Woehl B, Zhu Y, Wang J, Tiwari HK, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and lymphotoxin A-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 50: 2750-6.
28. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R784-R795.
29. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-16.
30. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, Douglas SH, Burgoyne CH, Greenstein AS, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 1210-7.
31. Tak PP. Analyzing synovial tissue sample: what can we learn about early rheumatoid arthritis, the heterogeneity of the disease, and the effects of treatment? *J Rheumatol* 2005; 32 (suppl 72): 25-6.
32. Landewe RB, Geusens P, van der Heijde DM, Boers M, van der Linden SJ, Garnero P. Arthritis instantaneously causes collagen type I and type II degradation in patients with early rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 40-4.
33. Elsaid KA, Chichester CO. Review: Collagen markers in early arthritic diseases. *Clin Chim Acta*. 2006; 365: 68-77.
34. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
35. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, Jensen KE, Skjoldt H, Hyldstrup L. Danisit TIRA Group. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis: relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographic outcome. *J Rheumatol* 2004; 31: 1698-708.
36. Goldbach-Mansky R, Suson S, Wesley R, Hack CE, El-Gabalawy HS, Tak PP. Raised grzyme B levels are associated with erosions in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 715-21.
37. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2: 74-8.
38. Bukhari M, Harrison B, Lunt M, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1248-53.
39. Boonen A, van der Heijde D. Conventional x-ray in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 681-98.

40. Haugeberg G, Emery P. Value of dual-energy x-ray absorptiometry as a diagnostic and assessment tool in early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 715-28.
41. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 91-116.
42. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 699-714.
43. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2003; 13: 163-8.
44. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1107-16.
45. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Rashid H, Tanaka F, et al. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 134-5.
46. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Uhlig TA, Lilleas FG, et al. Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3860-7.
47. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, Jartti A, Niemela RK, Karjalainen A, Haapea M, Soini I, Tervonen O, Hakala M. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA - a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1542-8.
48. Symmons DP, Silman AJ. The Norfolk Arthritis Register (NOAR). *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(5 Suppl 31): S94-9.
49. van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S100-5.
50. Machold KP, Nell VP, Stamm TA, Eberl G, Steiner G, Smolen JS. The Austrian Early Arthritis Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S113-7.
51. Kvien TK, Uhlig T. The Oslo experience with arthritis registries. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S118-22.
52. Ferraccioli GF, Bambara LM, Ferraris M, Perpignano G, Cattaneo R, Porzio F, et al. Effects of cyclosporin on joint damage in rheumatoid arthritis. The Italian Rheumatologists Study Group on Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15 Suppl 17: S83-9.
53. Emery P. Is it time for a European consensus on the pharmacological management of early RA? *J Rheumatol* 2002; 66 (Suppl): 1-2.
54. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3371-80.
55. Roberts LJ, Cleland LG, Thomas R, Proudman SM. Early combination disease modifying antirheumatic drug treatment for rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 2006; 184: 122-5.
56. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Biologics in early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 745-62.
57. Bruynesteyn K, Van Der Heijde D, Boers M, Verhoeven A, Boonen A, Van Der Linden S; COBRA Trial Group. Contribution of progression of erosive damage in previously eroded joints in early rheumatoid arthritis trials: COBRA trial as an example. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 532-6.
58. Mftfnen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999; 53: 1568-73.
59. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-9.
60. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. CIMESTRA Study Group. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1401-9.
61. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.
62. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3360-70.
63. Nair R, Saag KG. The use of low-dose glucocorticoids for the treatment of early rheumatoid arthritis: what can we learn about bone effects of glucocorticoids from randomized controlled trials? *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 47-8.
64. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strate-

- gies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 163-77.
65. Sokka T, Hannonen P, Mottonen T. Conventional disease-modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 729-44.
66. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *J Rheumatol* 1997; 24: 1881-9.
67. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 207-11.
68. 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.
69. The Australian Multicentre clinical trial group. Sulfasalazine in early RA. *J Rheumatol* 1992; 19: 1672-7.
70. Van den Borne BE, Landewe RB, The HS, Breedveld FC, Dijkmans BA. Low dose cyclosporin in early rheumatoid arthritis: effective and safe after two years of therapy when compared to chloroquine. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 307-16.
71. The HERA study group. A randomised trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med* 1995; 98: 156-68.
72. Nuver-Zwart IH, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, Gribnau FWJ. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 389-95.
73. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Geidel H, et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during eighteen months of treatment: comparison of low dose cyclosporine and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 874-82.
74. Peltomaa R, Paimela L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis: a one year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 330-5.
75. 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.
76. 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. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 468-77.
77. Smolen JS, Kalden JK, 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. *Lancet* 1999; 353: 259-66.
78. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. for the Leflunomide Rheumatoid Arthritis investigators group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-50.
79. Stenger AAME, Van Leuwen 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.
80. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, Cherie-Ligniere EL, et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 15-22.
81. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, Favret G, Damato R, Di Poi E. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporineA, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology* 2002; 41: 892-98.
82. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with Methotrexate and hydroxychloroquine, Methotrexate and Sulfasalazine or a combination of the three medications: results of a two year, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1164-70.
83. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-5.
84. Haagsma CJ, Van Riel PLCM, De Jong AJL, Van de Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1082-8.
85. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2072-81.
86. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 55-62.
87. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 36-41.

88. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702-10.
89. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 716-22.
90. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1063-74.
91. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
92. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
93. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1232-42.
94. Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 2: S195-7.
95. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
96. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, Papanastasiou P, Ortmann CE, O'Connor PJ, et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1410-4.
97. Aletaha D, smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (5 Suppl 39): S100-8.
98. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-46.