



Difficult-to-treat (D2T) Rheumatoid Arthritis

Carlo Francesco Selmi

*U.O. di Reumatologia e Immunologia clinica,
IRCCS Istituto Clinico Humanitas e Humanitas University, Rozzano (MI)*

D2T RA: EULAR definition

METHODS

- Task Force members: rheumatologists, patient partners, one health professional, one psychologist, one pharmacist and one occupational therapist
- Online survey to identify characteristics of D2T RA
- Voting process for each item of definitions to reach a consensus
- Distribution of 2 versions of the definition among all members to select the final version

Nagy G, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:31–35

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Di recente l'EULAR, attraverso una survey online condotta con un team multidisciplinare di esperti reumatologi, operatori sanitari e rappresentanti dei pazienti, ha stilato e caratterizzato i criteri per definire un'artrite reumatoide (AR) come "difficile da trattare".

Scopo primario è stato quello di caratterizzare questo subset di pazienti e fornire nuove indicazioni per futuri trial clinici e/o per applicazioni nel contesto della pratica clinica.

D2T RA EULAR definition

Box 1 EULAR definition of difficult-to-treat RA

1. Treatment according to European League Against Rheumatism recommendation and failure of ≥ 2 b/tsDMARDs (with different mechanisms of action)* after failing csDMARD therapy (unless contraindicated).[†]
2. Signs suggestive of active/progressive disease, defined as ≥ 1 of:
 - a. At least moderate disease activity (according to validated composite measures including joint counts, for example, DAS28-ESR >3.2 or CDAI >10).
 - b. Signs (including acute phase reactants and imaging) and/or symptoms suggestive of active disease (joint related or other).
 - c. Inability to taper glucocorticoid treatment (below 7.5 mg/day prednisone or equivalent).
 - d. Rapid radiographic progression (with or without signs of active disease).[‡]
 - e. Well-controlled disease according to above standards, but still having RA symptoms that are causing a reduction in quality of life.
3. The management of signs and/or symptoms is perceived as problematic by the rheumatologist and/or the patient.

*Unless restricted by access to treatment due to socioeconomic factors. †If csDMARD treatment is contraindicated, failure of ≥ 2 b/tsDMARDs with different mechanisms of action is sufficient. ‡Rapid radiographic progression: change in van der Heijde-modified Sharp score ≥ 5 points at 1 year

Nagy G, et al. *Ann Rheum Dis* 2021;80:31–35

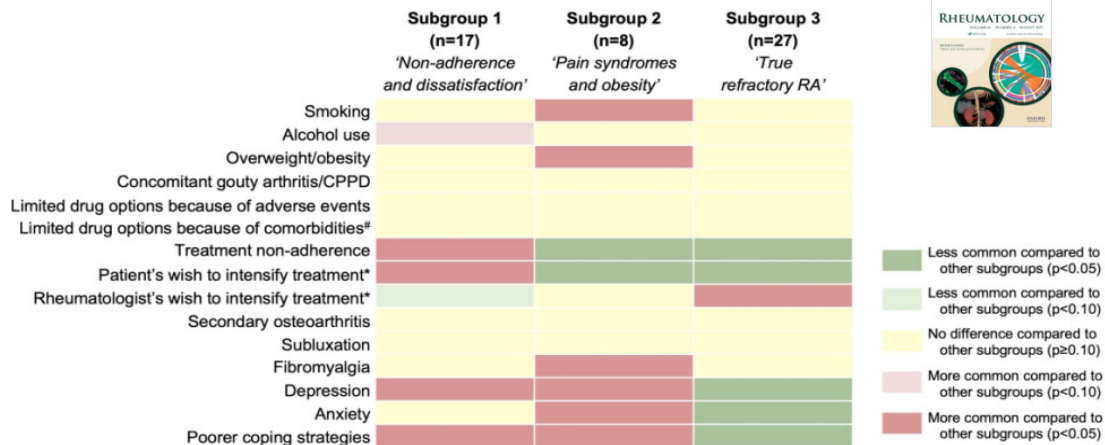
INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Sono stati identificati e discussi 3 criteri base sufficienti e necessari (devono essere tutti presenti):

- 1) storia di fallimenti terapeutici multipli, ovvero fallimento di 2 o più b/tsDMARDs (con diverso meccanismo d'azione) dopo terapia con csDMARD se non controindicata
- 2) malattia in persistente moderata/severa attività secondo diversi indici clinimetrici, biumorali o sulla base di dati di imaging oppure malattia persistentemente sintomatica, con conseguente limitazione della qualità della vita e/o impossibilità a ridurre lo steroide sotto i 7,5 mg/die di prednisone o equivalente. Rientra in questo criterio anche la dimostrazione di una rapida progressione radiografica associata o meno a segni di malattia attiva in quel momento
- 3) gestione dei segni e/o sintomi di malattia percepita come complessa dal medico e/o dal paziente.

D2T RA subsets



Roodenrijs NMT et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3778-3788

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Sono stati individuati 3 sottogruppi di pazienti con AR difficile da trattare:

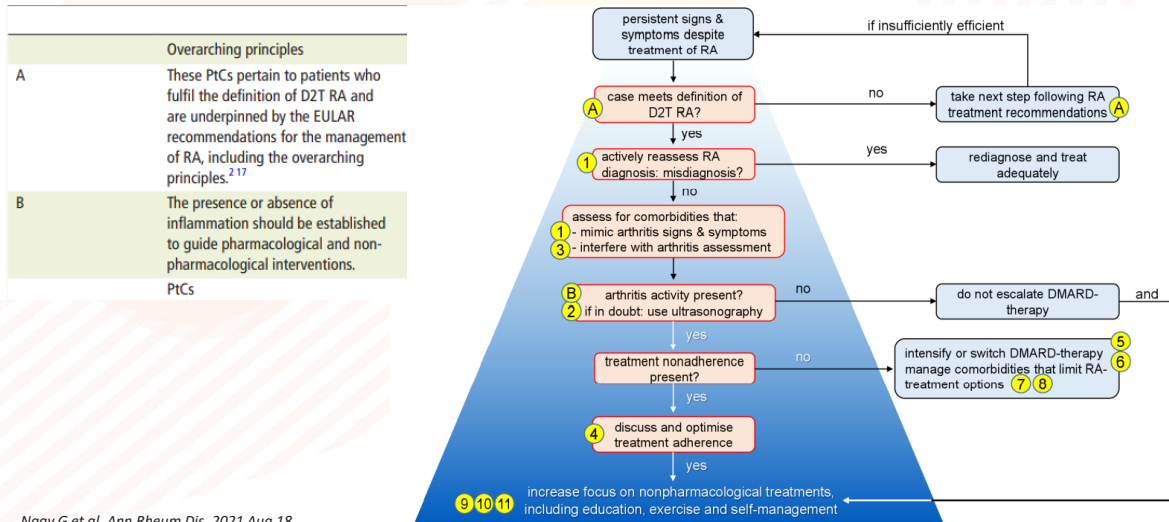
- 1) pazienti “non-aderenti e non soddisfatti”
- 2) pazienti con “sindromi dolorose ed obesità”
- 3) pazienti “refrattari al trattamento”.

I primi due comprendono pazienti in cui fattori non infiammatori sono determinanti nel rendere complesso il trattamento del paziente (es. depressione e strategie peggiori nell'affrontare la malattia o il trattamento).

Nel primo sottogruppo inoltre si osserva con maggior frequenza una scarsa aderenza alla terapia ed una non soddisfazione del paziente che vorrebbe incrementare la terapia al contrario del reumatologo; nel secondo sottogruppo si riscontrano frequenti comorbidità quali fibromialgia, disturbi d'ansia, abitudine al fumo ed obesità.

Il terzo sottogruppo è quello dei pazienti più strettamente “non responsivi” (*true refractory RA*) in cui la scarsa aderenza al trattamento, i disturbi ansioso-depressivi e le errate strategie comportamentali sono meno comuni e il reumatologo è più di frequente portato ad incrementare o modificare la terapia in atto.

D2T RA algorithm



INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.

Tale algoritmo si applica nel caso di pazienti che possono essere classificati nell'ambito dell'AR "difficile da trattare".

In breve: il primo passo è cercare di escludere un iniziale errore di diagnosi; successivamente si cercherà di confermare l'effettiva presenza di infiammazione ad esempio attraverso l'impiego dell'ecografia e/o l'esclusione di comorbidità non infiammatorie da trattare (es. fibromialgia). Sempre attraverso un processo di decisione condivisa con il paziente, la terapia andrà modificata o ottimizzata tenendo in considerazione in ogni momento le comorbidità e gli indici che stimano la qualità della vita del paziente.

In tutta la piramide con il blu sono indicati i trattamenti non farmacologici che devono sempre essere associati alla terapia medica; il blu diventa sempre più intenso per la crescente importanza di questi approcci educazionali, fisici e psico-comportamentali soprattutto nelle situazioni in cui le opzioni terapeutiche farmacologiche praticabili appaiono limitate.