

**IL PERCORSO DIAGNOSTICO E LA TERAPIA CON FARMACI
BIOTECNOLOGICI ED INNOVATIVI NELLE ARTRITI
CRONICHE NELLA PROVINCIA DI VERONA**

Verona, Gennaio 2019

Indice

1. Premessa

- 1.1. Perché un documento per la provincia di Verona su “Il Percorso diagnostico e la terapia con farmaci biologici nelle Artriti croniche nella provincia di Verona”.
- 1.2. Il Gruppo di Lavoro provinciale sulle Artriti croniche
- 1.3. Introduzione

2. Epidemiologia

- 2.1. Metodologia
- 2.2. La prevalenza e l'incidenza delle Artriti croniche nella provincia di Verona
- 2.3. I casi trattati con farmaci biologici

3. Artrite Reumatoide

- 3.1. Diagnosi
- 3.2. Criteri classificativi
- 3.3. Terapia
 - 3.3.1. Eleggibilità alla terapia con farmaci biotecnologici
 - 3.3.2. La scelta del farmaco biotecnologico
 - 3.3.2.1. I farmaci biotecnologici anti-TNF alfa
 - 3.3.2.2. I farmaci biotecnologici non anti-TNF alfa
 - 3.3.3. Associazione cDMARDs e farmaci biotecnologici
 - 3.3.4. Fallimento del primo farmaco biotecnologico anti-TNF alfa: quale farmaco?
 - 3.3.5. Durata del trattamento con farmaci biotecnologici
- 3.4. Monitoraggio della risposta alla terapia

4. Artrite Psoriasica

- 4.1. Diagnosi
- 4.2. Criteri classificativi
- 4.3. Terapia
 - 4.3.1. Eleggibilità alla terapia con farmaci biotecnologici
 - 4.3.2. La scelta del farmaco biotecnologico
 - 4.3.2.1. I farmaci biotecnologici anti-TNF alfa
 - 4.3.2.2. I farmaci biotecnologici non anti-TNF alfa
 - 4.3.3. Fallimento del primo farmaco biotecnologico anti-TNF alfa: quale farmaco?
 - 4.3.4. Durata del trattamento con farmaci biotecnologici
- 4.4. Monitoraggio della risposta alla terapia

5. Altre Spondiloartriti sieronegative

- 5.1. Diagnosi
- 5.2. Criteri classificativi
- 5.3. Terapia

5.3.1. Eleggibilità alla terapia con farmaci biotecnologici

5.3.1.1. Spondiloartrite assiale

5.3.1.2. Spondiloartrite assiale con artrite periferica

5.3.2. La scelta del farmaco biotecnologico

5.3.3. Fallimento del primo farmaco biotecnologico anti-TNF alfa: quale farmaco?

5.3.4. Durata del trattamento con farmaci biotecnologici

5.4. Monitoraggio della risposta alla terapia

6. Biosimilari

7. Bibliografia

Appendice 1

1. Premessa

1.1. Perché un documento per la provincia di Verona su “Il Percorso diagnostico e la terapia con farmaci biologici delle Artriti croniche.

Il presente documento è stato prodotto su richiesta del Tavolo Provinciale per il Governo del File F (TPG-File F), istituito per adempiere a quanto previsto dalla Deliberazione della Giunta Regionale n. 28 del 19/01/2016 che invitava “I centri prescrittori delle terapie ad alto costo a pianificare attentamente la spesa per l’anno 2016, analizzando la casistica già in atto, i nuovi casi prevedibili sulla base delle informazioni disponibili sui nuovi farmaci, l’epidemiologia attesa della malattia e i limiti di costo imposti dai provvedimenti regionali. Le previsioni così formulate dovevano essere analizzate congiuntamente tra direzioni aziendali delle Aziende sedi dei Centri prescrittori e le direzioni delle Aziende Ulss territoriali che afferiscono al centro prescrittore, al fine di pianificare congiuntamente volumi e spesa”.

In attesa che la Regione Veneto produca un proprio Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le Artriti croniche (comprendendo con tale termine l'Artrite reumatoide, l'Artrite psoriasica nelle sue diverse modalità di presentazione, la Spondilite anchilosante e le cosiddette Spondiloartriti non-radiografiche), il TPG-File F ha sollecitato le Direzioni delle Strutture Sanitarie della provincia di Verona, affinché fosse istituito un Gruppo di Lavoro in area reumatologica con l’obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi e la terapia con farmaci biotecnologici dei pazienti affetti da Artriti croniche, assistiti presso le strutture che insistono sul territorio della provincia di Verona.

1.2. Il Gruppo di Lavoro provinciale sulle Artriti croniche

Il presente documento è stato elaborato da un Gruppo di Lavoro composto da:

Dott. Chiara Bovo – Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Claudio Capra – Direttore UOC Medicina Interna San Bonifacio - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Mario Celebrano - Medico di Medicina Generale – Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Roberta Joppi – Responsabile UOS Ricerca Clinica e Valutazione Farmaci - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Sara Lombardi – Dirigente Medico – UOC Medicina Interna San Bonifacio - Azienda Ulss 9 Scaligera

Prof. Claudio Lunardi – Responsabile UO Immunologia clinica e reumatologia, Medicina Interna B - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Antonio Marchetta – Responsabile UOS Reumatologia – IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar

Dott. Luigi Mezzalana – Direttore UOC Servizio Farmaceutico Territoriale, sede di Verona – Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Daniela Righetti – Responsabile UOC Reumatologia - Ospedale P. Pederzoli di Peschiera del Garda

Prof. Maurizio Rossini - Direttore f.f. UOC Reumatologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Cinzia Scambi – Dirigente Medico - UOS Reumatologia - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar

Dott. Denise Signorelli – Direttore Sanitario - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Sara Simeoni - Dirigente Medico - UOC Medicina Interna San Bonifacio - Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Claudio Tambalo – Medico di Medicina Generale – Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Elisa Tinazzi – Dirigente Medico UO Immunologia clinica e reumatologia, Medicina Interna B - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Luca Trentin – Dirigente Farmacista – UOC Servizio Farmaceutico Territoriale, sede di Verona – Azienda Ulss 9 Scaligera

Dott. Ombretta Viapiana – Dirigente Medico UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Teresa Zuppini – Direttore Servizio di Farmacia ospedaliera - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria – Negrar

1.3 Introduzione

Le Artriti Croniche (AC) comprendono l'Artrite reumatoide e le Spondiloartriti sieronegative (Artrite Psoriasica nelle sue diverse modalità di presentazione, la Spondilite Anchilosante e le cosiddette Spondiloartriti non-radiografiche). Tali patologie a partire per l'Italia dal 1999 (Progetto Antares) possono giovare di trattamenti biotecnologici (detti anche farmaci biologici) particolarmente efficaci. L'alto costo di questi prodotti ha imposto fin da subito di limitarne l'uso alle forme particolarmente attive o aggressive o comunque a quei casi che non rispondano in modo soddisfacente alla terapia farmacologica convenzionale (*conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - cDMARDs*), o nei casi in cui la terapia convenzionale sia controindicata/limitata da comorbidità oppure non tollerata. I farmaci biotecnologici sono definiti tali in quanto molecole proteiche prodotte da colture di cellule viventi oppure derivati da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante e l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive. Il gruppo comprende: anticorpi monoclonali, recettori solubili o antagonisti recettoriali generalmente di citochine coinvolte nella patogenesi delle artriti.

Le Linee Guida per la gestione delle artriti con farmaci biotecnologici sono da tempo definite sia dalle società nazionali e internazionali (SIR, EULAR, ACR) sia da gruppi di lavoro italiani policentrici. Si ribadisce, quindi, che tutti i reumatologi, nell'attuare il percorso diagnostico-terapeutico dei loro pazienti, dovrebbero attenersi a tali linee guida. Tuttavia, in alcuni specifici casi (vedi comorbidità) le Linee Guida non sono applicabili. Pertanto, in questi casi la scelta e la gestione della terapia resta affidata all'opinione del medico specialista esperto.

2. Epidemiologia

2.1. Metodologia

Al fine di determinare la prevalenza e l'incidenza di Artrite reumatoide (AR), Artrite Psoriasica (AP) e Spondilite Anchilosante (SA) nella provincia di Verona, si sono utilizzati i dati amministrativi derivanti da:

- Anagrafe assistibili (AA);
- Database esenzioni (DE);
- Database delle prescrizioni farmaceutiche (DPF);
- Database dei ricoveri (DR);
- Database delle prescrizioni specialistiche (DPS);
- Registro di mortalità (RM).

Identificazione dei casi

Nel calcolo di prevalenza e incidenza di AR sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno fatto registrare l'attivazione di uno dei seguenti codici di esenzione per patologia:

006. 714.0 ARTRITE REUMATOIDE

006. 714.1 SINDROME DI FELTY

006. 714.2 ALTRE ARTRITI REUMATOIDI CON INTERESSAMENTO VISCERALE O SISTEMICO

006. 714.30 ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE, CRONICA O NON SPECIFICATA, POLIARTICOLARE

006. 714.32 ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE PAUCIARTICOLARE

006. 714.33 ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE MONOARTICOLARE

Poiché, a causa di un problema informativo locale, la seconda parte del codice non risultava disponibile per la grande parte dei casi dell'ex-Azienda ULSS 20, non interessando al momento le specifiche varianti, il codice 006 consente una stima delle persone che hanno richiesto un'esenzione per AR.

Per quanto riguarda l'AP il codice di esenzione per patologia utilizzato è stato lo 045.696.0 ARTROPATIA PSORIASICA.

Per quanto riguarda la SA il codice di esenzione utilizzato è stato lo 054.

Casi prevalenti

Sono stati considerati casi prevalenti tutti i soggetti, vivi, presenti nell'AA e che sono risultati risiedere nella provincia di Verona al 31 dicembre 2017 e che, nel periodo 1 gennaio 2006 - 31 dicembre 2017, presentavano un'esenzione attiva per AR e/o AP e/o SA/SS.

Casi incidenti

Sono stati considerati "casi incidenti" tutti i soggetti identificati nel periodo 1 gennaio 2016 - 31 dicembre 2017, utilizzando i criteri indicati nella sezione "casi prevalenti", ad esclusione di coloro che hanno ricevuto un'esenzione per AR e/o AP e/o SA/SS, prima del 1 gennaio 2016. Si precisa che si tratta di un'incidenza biennale.

Casi trattati con farmaci biotecnologici

Sono stati considerati “*casi trattati con farmaci biologici*” tutti i soggetti identificati come casi incidenti o prevalenti per AR e/o AP e/o SA/SS, per i quali, nel periodo 1 gennaio 2006 – 31 dicembre 2015, sono state registrate prescrizioni dei seguenti farmaci: L04AA24 - Abatacept, L04AB04 - Adalimumab, L04AC03 - Anakinra, L04AA32-Apremilast, L04AB05 - Certolizumab, L04AB01 - Etanercept, L04AB06 – Golimumab, L04AB02 - Infliximab, L01XC02 - Rituximab, L04AC10 – Secukinumab, L04AC07 - Tocilizumab, L04AC05 - Ustekinumab. Il periodo considerato è stato suddiviso in bienni al fine di comprendere l’andamento dell’utilizzo di questi farmaci in relazione al numero di farmaci biotecnologici via, via disponibili nella pratica clinica e al grado di confidenza da parte dei clinici rispetto al loro impiego.

2.2. La prevalenza e l’incidenza delle Artriti croniche nella provincia di Verona

Nella Tabella 1 sono riportati i dati di incidenza e prevalenza dell’Artrite Reumatoide (AR) nella provincia di Verona.

Tabella 1

Incidenza e prevalenza dell'Artrite Reumatoide (AR) nell'Azienda ULSS 9 Scaligera	
Casi prevalenti	6.543
Casi incidenti	946
Popolazione residente 2017	921.557
Prevalenza (‰)	7,1
Incidenza annuale (‰)	0,51

Nella Tabella 2 sono riportati i dati di incidenza e prevalenza dell’Artrite Psoriasica (AP) nella provincia di Verona.

Tabella 2

Incidenza e prevalenza dell'Artrite Psoriasica (AP) nell'Azienda ULSS 9 Scaligera	
Casi prevalenti	2.147
Casi incidenti	558
Popolazione residente 2017	921.557
Prevalenza (‰)	2,3
Incidenza annuale (‰)	0,30

Nella Tabella 3 sono riportati i dati di incidenza e prevalenza delle Spondilite Anchilosanti (SA) nella provincia di Verona.

Tabella 3

Incidenza e prevalenza della Spondilite Anchilosante (SA) nell'Azienda ULSS 9 Scaligera	
Casi prevalenti	461
Casi incidenti	75
Popolazione residente 2017	921.557
Prevalenza (‰)	0,5
Incidenza annuale (‰)	0,04

2.3. I casi trattati con farmaci biotecnologici

Nella tabella sotto riportata sono indicati il numero e le percentuali di pazienti affetti da AR in trattamento con farmaci biotecnologici.

Tabella 4

Pazienti trattati con farmaci biotecnologici - Azienda ULSS 9 Scaligera							
	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2006-2017
Totale pazienti affetti da AR	2.543	3.238	4.024	4.862	5.795	6.543	6.543
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici	166	277	369	455	562	661	756
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici / Tot pazienti affetti da AR (%)	6,5%	8,6%	9,2%	9,4%	9,7%	10,1%	11,6%

Nella tabella sotto riportata sono indicati il numero e le percentuali di pazienti affetti da AP in trattamento con farmaci biotecnologici.

Tabella 5

Pazienti trattati con farmaci biotecnologici - Azienda ULSS 9 Scaligera							
	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2006-2017
Totale pazienti affetti da AP	420	599	800	1.157	1.618	2.147	2.147
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici	46	81	114	153	221	257	296
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici / Tot pazienti affetti da AP (%)	11,0%	13,5%	14,3%	13,2%	13,7%	12,0%	13,8%

Nella tabella sotto riportata sono indicati il numero e le percentuali di pazienti affetti da SA in trattamento con farmaci biotecnologici.

Tabella 6

Pazienti trattati con farmaci biotecnologici - Azienda ULSS 9 Scaligera							
	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2006-2017
Totale pazienti affetti da SA	71	96	133	309	397	462	462
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici	40	62	82	93	117	130	150
Pazienti trattati con farmaci biotecnologici / Tot pazienti affetti da SA (%)	56,3%	64,6%	61,7%	30,1%	29,5%	28,1%	32,5%

3. Artrite Reumatoide

3.1. Diagnosi

Nella diagnosi di Artrite reumatoide (AR), è necessario tener conto dei seguenti elementi:

Valutazioni / Esami di I° livello:

- anamnesi "generale", anamnesi "reumatologica" e anamnesi "farmacologica";
- esame obiettivo articolare: numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, deformità;
- esame obiettivo generale;
- esami di laboratorio: a) esami ematici comprensivi di indici di flogosi (PCR), emocromo, proteine totali con elettroforesi, creatinina, transaminasi, uricemia, fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (APCA); b) esami di base per comorbidità e prescrivibilità/tolleranza ai farmaci;

Esami di II° livello:

- anticorpi anti-nucleo (ANA, per diagnosi differenziale e monitoraggio in corso di trattamento con anti-TNF alfa);
- radiografie dei distretti interessati, soprattutto mani-polsi e piedi;
- ecografie articolari con *power-doppler* (in grado di documentare processi infiammatori attivi in fase precoce) o RMN;
- eventuali esami di screening per rischio oncologico.

I criteri per la diagnosi di AR sono stati modificati negli ultimi anni per poter individuare più precocemente la malattia e, trattandola tempestivamente, prevenirne i danni articolari irreversibili responsabili di disabilità e invalidità¹.

E' stato dimostrato a tale riguardo che risultano cruciali nello sviluppo delle erosioni e del danno articolare il primo-secondo anno di malattia e che è in questa fase che la terapia dovrebbe essere più incisiva soprattutto quando siano presenti fattori prognostici negativi, quali:

- elevato numero di articolazioni dolenti e tumefatte
- positività elevata del FR o presenza degli APCA
- elevati indici di flogosi
- *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) score elevato
- erosioni precoci o progressione radiologica
- interessamento extra-articolare

L'atteggiamento terapeutico sarà diverso proprio in relazione all'aggressività dell'AR. L'AR è definita aggressiva, quando è presente almeno un'erosione articolare e/o una elevata attività clinica. Pertanto, è necessario un monitoraggio strumentale che dovrà essere particolarmente stretto nei primi anni di malattia, soprattutto nelle forme sieropositive, per individuare precocemente la comparsa di lesioni ossee erosive. La radiografia convenzionale rappresenta il mezzo più diffuso per evidenziare le erosioni articolari. In realtà, tale tecnica non ne consente, in molti casi, un'individuazione precoce.

Pertanto, viene sottolineata l'importanza dell'ecografia e, in particolare, dell'*eco power-doppler*, in quanto mezzo certamente più economico della risonanza magnetica e più sensibile rispetto alla radiografia convenzionale, in grado di evidenziare precocemente le erosioni e l'attività infiammatoria del panno sinoviale².

In ogni caso, la presenza di erosioni, a prescindere dalla tecnica impiegata per la diagnosi, è un importante indice di aggressività.

3.2. Criteri classificativi

Per l'inquadramento dell'AR si utilizzano i nuovi criteri classificativi, stilati nel 2010 e modificati rispetto ai precedenti¹, proprio per consentire di diagnosticare la malattia il più precocemente possibile. Per classificare un paziente con AR definita è necessario che nella sua valutazione rispetto ai criteri indicati in Tabella 1, sia riportato un punteggio totale ≥ 6

In questi ultimi anni, nello sforzo di arrivare quanto prima a formulare la diagnosi di AR, si è sviluppato il concetto di "*Early rheumatoid arthritis*". Con tale definizione si intende un quadro clinico che soddisfi i criteri per AR di esordio da non più di sei mesi.

Tabella 1. Criteri classificativi ACR/EULAR

A. Interessamento articolare (numero articolazioni)	Score
1 grande articolazione	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3- piccole articolazioni con/senza grandi articolazioni	2
4-10 piccole articolazioni con/senza grandi articolazioni	3
>10 articolazioni più almeno 1 piccola articolazione	5
B. Sierologia (necessario almeno un test)	
FR negativo e ACPA negativi	0
FR positivo debole o ACPA positivo debole	2
FR positivo elevato o ACPA positivo elevato	3
C. Reattanti della fase acuta (necessario almeno un test)	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata e VES elevata	1
D. Durata sintomi	
<6 settimane	0
>6 settimane	1

3.3. Terapia

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di *Low Disease Activity* (LDA) e la mancata progressione radiologica della malattia. Con la terapia perciò ci si propone:

a) miglioramento clinico e funzionale che deriva da:

- controllo/riduzione di dolore, tumefazione articolare, rigidità articolare, astenia;
- riduzione dell'attività di malattia (calo-normalizzazione degli indici di flogosi);
- miglioramento della funzione motoria

b) rallentamento o arresto del danno osteo-articolare;

c) la prevenzione della disabilità

Nella "Early rheumatoid arthritis" si aspira alla remissione.

3.3.1. Eleggibilità alla terapia con farmaci biotecnologici

La terapia con farmaci biotecnologici è possibile in caso di **fallimento, controindicazioni** od **intolleranza** ad un trattamento con methotrexate (MTX) o leflunomide (LEF), da soli o in associazione, assunti per almeno 3-6 mesi alla massima dose terapeutica tollerata e con **AR in fase attiva** [$DAS_{28} > 5,1$ oppure $DAS_{28} > 3,2$ + dipendenza da corticosteroidi + evidenza clinica-strumentale o sierologica di infiammazione] **oppure** in presenza di **danno strutturale progressivo**, ovvero comparsa o peggioramento di lesioni osteoarticolari tra una valutazione e la successiva.

Nella "Early rheumatoid arthritis" in forma **aggressiva** ($DAS_{28} > 5,1$) e **con fattori prognostici negativi**, sarebbe auspicabile l'uso precoce del farmaco biotecnologico in associazione con MTX o LEF allo scopo di mandare in remissione la malattia ed evitare danni articolari che in tali forme si sviluppano rapidamente.

3.3.2. La scelta del farmaco biotecnologico

Con il termine collettivo di "farmaci biotecnologici" si distinguono due macro-categorie: i farmaci biotecnologici anti-TNF alfa e quelli non anti-TNF alfa.

3.3.2.1. I farmaci biotecnologici anti-TNF alfa

Nell'ambito degli anti-TNF alfa si potrà preferire l'uno o l'altro di questi farmaci a seconda delle caratteristiche del paziente. Nella scelta si tenga conto dei seguenti aspetti:

1. possibile utilizzo in monoterapia: etanercept, adalimumab, certolizumab³
2. rischio di riattivare una TBC latente: etanercept⁴
3. malattia infiammatoria intestinale: infliximab, adalimumab, golimumab
4. manifestazioni oculari: infliximab, adalimumab, certolizumab⁵

In assenza di elementi clinici di questo tipo, la scelta tra i diversi farmaci nel singolo paziente dovrà tener conto delle preferenze "gestionali" del paziente stesso (affidabilità nell'auto-somministrazione, problematiche lavorative, ecc.), scegliendo il farmaco con il migliore rapporto costo-beneficio.

3.3.2.2. I farmaci biotecnologici non anti-TNF alfa

Rituximab

Questo farmaco, in combinazione con MTX, in coerenza con le indicazioni al trattamento con farmaci biotecnologici, rappresenta un'opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva o con danno strutturale progressivo
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD
- fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti-TNF alfa
- impegno extra-articolare (es. polmonare)

Abatacept

Questo farmaco, in combinazione con MTX rappresenta una opzione terapeutica in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- AR attiva o con danno strutturale progressivo
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD
- impegno extra-articolare
- paziente "fragile" con comorbidità, rischio infettivo

La formulazione sottocutanea di abatacept è risultata sovrapponibile in termini di efficacia e sicurezza a quella endovenosa.

Inibitori dell'IL 6 (Tocilizumab e Sarilumab)

Questi farmaci, in combinazione con MTX (ma anche in monoterapia in caso di intolleranza, fallimento o controindicazioni a MTX) rappresentano una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva, o con danno strutturale progressivo
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD.

Sebbene gli anti-IL 6 possano essere utilizzati come primo biologico, va valutato se utilizzare preferibilmente un anti-TNF alfa come prima opzione di trattamento.

3.3.3. Associazione cDMARDs e farmaci biotecnologici

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione tra farmaci biologici e cDMARDs, diversi da MTX. Tuttavia, alcuni studi osservazionali suggeriscono pari efficacia, se al farmaco biotecnologico viene associata LEF, sulfasalazina o idrossiclorochina^{6,7}.

In presenza di controindicazioni all'uso del MTX e quando lo specifico caso clinico lo richieda, un farmaco biotecnologico potrà comunque essere associato al cDMARD, utilizzato in quel momento.

L'efficacia dei farmaci biotecnologici su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica si è dimostrata maggiore quando associati al MTX⁸, senza un rilevante aumento degli eventi avversi. Studi osservazionali hanno dimostrato che tale associazione riduce anche il rischio di sospensione del trattamento per perdita di efficacia⁹.

3.3.4. Fallimento del primo farmaco biotecnologico anti-TNF alfa: quale farmaco?

Una volta fallito il primo anti-TNF alfa, in assenza di evidenze forti che guidino la scelta del secondo farmaco biotecnologico (secondo anti-TNF alfa, abatacept, rituximab, tocilizumab), la decisione dovrà essere presa in base a criteri clinici, valutando anche il rapporto costo/beneficio. Nel caso in cui si decida di somministrare un secondo anti-TNF alfa, la probabilità di risposta favorevole a quest'ultimo sembra essere maggiore in caso di sospensione per comparsa di eventi avversi piuttosto che per inefficacia secondaria (perdita di efficacia durante il trattamento)¹⁰⁻¹².

In caso di insuccesso anche del secondo anti-TNF alfa, non sembra giustificato un ulteriore tentativo con altri anti-TNF alfa¹⁰⁻¹⁶.

3.3.5. Durata del trattamento con farmaci biotecnologici

Il trattamento sarà continuato, in caso di risposta favorevole, valutata a tre mesi dall'inizio del farmaco. La valutazione di efficacia del farmaco biotecnologico deve essere eseguita entro sei mesi dall'inizio dello stesso, sulla base dei criteri descritti per ciascuno scenario dell'AR.

In caso di remissione prolungata (paziente clinicamente stabile a due controlli successivi eseguiti a distanza di sei mesi e in terapia stabile), si potrà prendere in considerazione l'eventuale riduzione della dose del farmaco biotecnologico o la sua sospensione. Inoltre, sempre in caso di remissione prolungata, ad oggi, non esistono criteri clinici condivisi per decidere la modalità di riduzione della dose o sospensione del trattamento¹⁷.

3.3.6 I farmaci JAK-inibitori

Recentemente è stata riconosciuta a **Baricitinib** e **Tofacitinib** l'indicazione per il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, ad uno o più DMARDs tradizionali o biotecnologici.

Si tratta di molecole di sintesi chimica che possono essere somministrate in monoterapia o in associazione a MTX.

3.4. Monitoraggio della risposta alla terapia

Per valutare il grado di attività della malattia e di risposta alla terapia, si utilizza un indice composito definito *Disease Activity Score* (DAS). Nel calcolo del DAS entrano in gioco i seguenti fattori: numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, PCR, *Patient Global Assessment* valutato con VAS, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ score). Il DAS 28 prevede la conta di 28 articolazioni (mancano caviglie e piedi), mentre il DAS 44 prevede la conta di 44 articolazioni (sono compresi caviglie e piedi) ed è da utilizzare se la malattia è predominante agli arti inferiori. Pertanto, il grado di attività dell'AR può essere definito come segue:

- Elevata attività $DAS_{28} >5,1$
- Moderata attività $DAS_{28} >3,2 \leq 5,1$
- Bassa attività $DAS_{28} \leq 3,2$
- Remissione $DAS_{28} \leq 2,6$

3.4.1 Criteri EULAR di risposta alla terapia

La valutazione del risultato della terapia dovrà avvenire dopo 12-24 settimane dall'inizio del trattamento, considerando che per tutti i livelli di malattia si definisce:

1. non risposta

- un decremento del $DAS_{28} < 0,6$
- se DAS_{28} iniziale è $>5,1$, un decremento $>0,6$ ma $<1,2$

2. risposta non stabile

dopo iniziale risposta clinica, aggravamento persistente dei parametri di attività osservato in due visite eseguite con un intervallo da 1 a 3 mesi

- impossibilità di ridurre o sospendere la terapia cortisonica
- progressione del danno entro sei mesi dal trattamento (progressione delle lesioni esistenti o comparsa di nuove lesioni, in particolare erosioni o riduzione della rima articolare)

3. risposta moderata

- se $DAS_{28} < 5,1$, un decremento di $DAS_{28} > 0,6$ e $< 1,2$;
- se $DAS_{28} > 5,1$ un decremento di $DAS_{28} > 1, 2$;

3.4.2 Criteri per la remissione

- $DAS_{28} < 2,6$ oppure
- numero articolazioni dolenti ≤ 1
- numero articolazioni tumefatte ≤ 1
- PCR $\leq 1\text{mg/L}$
- *Patient global assessment* ≤ 1 (scala da 1 a 10) o SDAI ≤ 3.3

Nelle forme inveterate, l'obiettivo più realizzabile può essere la bassa attività di malattia ($DAS_{28} \leq 3,2$).

4. Artrite Psoriasica

L'Artrite Psoriasica (AP) è una forma di spondiloartrite sieronegativa, caratterizzata da artrite (con interessamento periferico e/o assiale) e psoriasi, associate in modo variabile ad altre manifestazioni extra-articolari (ad es. uveite). Negli ultimi anni si è sviluppato il concetto di "Malattia psoriasica" in considerazione delle importanti comorbidità associate alla psoriasi e all'AP, in particolare, patologie cardiovascolari e disordini metabolici.

4.1 Diagnosi

Nella diagnosi di AP è necessario tener conto dei seguenti elementi:

Valutazioni / Esami di I° livello:

- anamnesi "generale", anamnesi "reumatologica" e anamnesi "farmacologica";
- esame obiettivo articolare: numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, deformità;
- esame obiettivo generale;
- esami di laboratorio: a) esami ematici comprensivi di indici di flogosi (PCR), emocromo, proteine totali con elettroforesi, creatinina, transaminasi, uricemia, fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (APCA); b) esami di base per comorbidità e prescrivibilità/tolleranza ai farmaci;

Esami di II° livello:

- anticorpi anti-nucleo (ANA, per diagnosi differenziale e monitoraggio in corso di trattamento con anti-TNF alfa);
- radiografie dei distretti interessati, soprattutto mani-polsi e piedi;
- ecografie articolari con *power-doppler* (in grado di documentare processi infiammatori attivi in fase precoce) o RMN;
- eventuali esami di screening per rischio oncologico.

L'AP può presentarsi con diversi scenari clinici, sulla base delle manifestazioni cliniche predominanti:

- predominanza di artrite periferica: mono-oligoartrite asimmetrica; distribuzione poliarticolare simil-reumatoide
- predominanza di impegno assiale: spondiloartrite; sacroileite
- predominanza di dattilite: tenosinovite sia degli estensori che flessori delle dita (mani e piedi)
- predominanza di entesite: infiammazione ai siti di inserzione di tendini, legamenti, capsule.

4.2 Criteri classificativi

Per l'inquadramento dell'AP sono raccomandati i criteri di classificazione definiti dal gruppo di studio CASPAR², sensibili e specifici, utili per l'identificazione di pazienti sia con malattia precoce che stabilizzata. Per fare diagnosi di AP è necessario che il paziente presenti una malattia infiammatoria articolare in atto **oppure** dati anamnestici certi di infiammazione articolare e che, applicando i criteri CASPAR, raggiunga uno *score* di almeno tre punti nelle seguenti condizioni cliniche (Tabella 2):

Tabella 2. Criteri classificativi CASPAR

Condizione clinica	Score
Evidenza di psoriasi o storia personale / familiare di psoriasi	2
Tipica onicodistrofia (onicolisi, pitting), ipercheratosi	1
Negatività del fattore reumatoide	1
Dattilite o storia di dattilite rilevata da un reumatologo	1
Evidenza radiografica di neoapposizione ossea iuxta-articolare	1

4.3 Terapia

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e la normalizzazione dello stato funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di *Minimal Disease Activity* (MDA) e la mancata progressione radiologica della malattia. Scopo della terapia è quindi:

- il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.)
- la riduzione dell'attività di malattia
- il miglioramento della funzione motoria
- un rallentamento o arresto del danno osteo-articolare e, di conseguenza, la prevenzione della disabilità

4.3.1. Eleggibilità alla terapia con farmaci biotecnologici

Nell'indicazione alla terapia con farmaco biologico, è conveniente distinguere la modalità di presentazione AP. Infatti, l'artrite periferica risponde in modo diverso ai cDMARDs rispetto alla spondilite o all'entesite. In ogni caso nella decisione terapeutica sarà necessario prendere in considerazione i seguenti elementi:

- grado di attività della malattia
- gravità della malattia
- presenza di fattori prognostici negativi *
- risposta ottenuta dalla terapia tradizionale

* Fattori prognostici negativi:

- a) numero di articolazioni dolenti o tumefatte all'esordio
- b) numero di articolazioni danneggiate clinicamente con funzione compromessa per:
 - disassamento
 - sublussazione
 - ridotto grado di mobilità
 - deformità articolare
- c) segnale *power-doppler* presente/persistente
- d) erosioni all'esordio oppure aspetti appositivi/osteoproduttivi
- e) dattilite
- f) VES o PCR elevate all'esordio

1. Impegno periferico poliarticolare

L'utilizzo di farmaci biotecnologici va considerato:

- a) in presenza di malattia attiva (almeno tre articolazioni dolenti e tumefatte)
- b) in caso di fallimento di almeno due cDMARDs (MTX, LEF, ciclosporina o sulfasalazina) assunti per almeno tre mesi

oppure

- c) a seguito dell'utilizzo di un cDMARD ma in presenza di almeno uno dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli:
 - cinque o più articolazioni tumefatte e PCR elevata per almeno tre mesi e/o
 - presenza o progressione del danno strutturale articolare e/o
 - dipendenza da steroidi
 - coinvolgimento di grosse articolazioni

2. Impegno mono/oligoarticolare

L'utilizzo di farmaci biotecnologici va considerato:

- a) in presenza di una malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente **oppure** la comparsa di nuova erosione o peggioramento di una precedente;
- b) a seguito di fallimento di almeno due cDMARDs e di almeno due somministrazioni intrarticolari di glucocorticoide;

3. Impegno assiale (spondilite, sacro-ileite)

L'utilizzo di farmaci biotecnologici va considerato:

- a) in presenza di malattia attiva da >4 settimane
- b) con BASDAI >4
- c) a seguito del fallimento di almeno due FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane, al dosaggio massimo tollerato

4. Impegno entesitico/dattilico

L'utilizzo di farmaci biotecnologici va considerato:

- a) in presenza di malattia attiva (una o più entesi/dita dolenti e tumefatte) che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente
- b) a seguito del fallimento di tutte le seguenti:
 - un FANS (per almeno tre mesi);
 - almeno due infiltrazioni locali con corticosteroidi;

4.3.2. La scelta del farmaco biotecnologico

In Italia i farmaci biotecnologici attualmente disponibili per il trattamento dell'AP sono riconducibili a tre categorie: anti-TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab e certolizumab); anti-IL12/IL-23 (ustekinumab); anti-IL 17 (secukinumab).

4.3.2.1. I farmaci biotecnologici anti-TNF alfa

Non sono ad oggi disponibili studi clinici di confronto diretto tra anti-TNF alfa che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia e sicurezza. La scelta del primo farmaco biotecnologico, quindi, è guidata dalla presenza di dati anamnestici quali TBC latente e relativo rischio di riattivazione tubercolare o concomitante interessamento infiammatorio extra-articolare come quello intestinale o oculare.

Pertanto nel caso di:

- rischio di riattivazione della malattia tubercolare: l'anti-TNF alfa più sicuro si è dimostrato essere etanercept⁴;
- malattia infiammatoria intestinale, saranno da preferire gli anti-TNF alfa che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie (infliximab, adalimumab o golimumab);
- manifestazioni oculari (uveiti, scleriti, ecc.), infliximab e adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze¹⁸⁻²¹. Inoltre, vi sono recenti segnalazioni di efficacia di golimumab nei pazienti refrattari a infliximab e adalimumab¹⁹.

In assenza di elementi clinici di questo tipo, la scelta tra i diversi farmaci nel singolo paziente dovrà tener conto delle preferenze del paziente stesso (affidabilità nell'auto-somministrazione, problematiche lavorative, ecc.), scegliendo il farmaco con il miglior rapporto costo/beneficio.

I farmaci utilizzabili in monoterapia sono etanercept, adalimumab e golimumab, mentre infliximab e certolizumab possono essere somministrati in monoterapia solo in caso di intolleranza o controindicazione a MTX.

Nel caso di donna in età fertile con artrite attiva-aggressiva, in considerazione dei dati di sicurezza in gravidanza e allattamento recentemente raccolti, sarebbe da preferire cetrolizumab, essendo stata dimostrata assenza di passaggio del farmaco attraverso la placenta e nel latte materno. Per quanto riguarda etanercept, il passaggio attivo transplacentare e nel latte materno risulta essere minimo, pertanto anche questo farmaco è da considerarsi sicuro²¹⁻²⁴.

Per gli altri anti-TNF alfa la terapia potrebbe essere mantenuta fino al I trimestre di gravidanza, dal momento che il trasporto attivo transplacentare avviene a partire dal II trimestre. Al contrario, l'utilizzo durante l'allattamento dovrebbe essere limitato a causa dell'escrezione di questi farmaci nel latte materno.

4.3.2.2. I farmaci biotecnologici non anti-TNF alfa

I farmaci non anti TNF alfa oggi disponibili sono ustekinumab e secukinumab.

Ustekinumab

Questo farmaco, da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'AP attiva in pazienti adulti, quando la risposta a cDMARDs è risultata inadeguata.

Secukinumab

Questo farmaco, da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'AP attiva in pazienti adulti, quando la risposta a cDMARDs è risultata inadeguata.

Si fa presente che nel caso di controindicazioni assolute o relative all'utilizzo di anti-TNF alfa (ad es. pregresse infezione tubercolare, patologia onco-ematologica, neoplasia solida o infezione epatica da HCV) ustekinumab o secukinumab rappresentano una terapia valida ed efficace

4.3.3. Fallimento del primo farmaco biotecnologico anti-TNF alfa: quale farmaco?

Nel caso in cui si renda necessario sospendere il primo anti-TNF alfa (per comparsa di eventi avversi o in caso di fallimento terapeutico) si potrà procedere alla somministrazione di un secondo anti-TNF alfa (*first time switch*), di ustekinumab o di secukinumab. Al momento non ci sono criteri clinici per la scelta del secondo anti TNF alfa, né tra il secondo anti-TNF alfa e ustekinumab oppure secukinumab.

Inoltre, in caso di insuccesso del secondo anti-TNF alfa, non è solitamente raccomandato un ulteriore *switch* ad un terzo anti-TNF alfa.

4.3.4. Durata del trattamento con farmaci biotecnologici

Il trattamento sarà continuato, in caso di risposta favorevole, valutata a tre mesi dall'inizio del farmaco. La valutazione di efficacia del farmaco biotecnologico deve essere eseguita entro sei mesi dall'inizio dello stesso, sulla base dei criteri descritti per ciascuno scenario dell'AP.

In caso di remissione prolungata (paziente clinicamente stabile a due controlli successivi eseguiti a distanza di sei mesi e in terapia stabile), si potrà prendere in considerazione l'eventuale riduzione della dose del farmaco biotecnologico o la sua sospensione.

In caso di remissione prolungata, ad oggi, non esistono criteri condivisi per decidere la modalità di riduzione della dose o di sospensione del trattamento.

4.3.5 Le innovative "small molecules"

Recentemente è stata riconosciuta ad **Apremilast** e a **Tofacitinib** l'indicazione per il trattamento dell'AP attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti ad almeno due DMARDs convenzionali, e in cui i farmaci biotecnologici siano controindicati o non tollerati.

Si tratta di una molecola di sintesi chimica che può essere somministrata in associazione a MTX.

Questo farmaco rappresenta una opzione terapeutica nel paziente "fragile" con comorbidità, rischio infettivo.

4.4 Monitoraggio della risposta alla terapia

Anche nell'AP la remissione sembra un obiettivo raggiungibile in una larga percentuale di pazienti anche se non esistono criteri che la definiscano in modo univoco. L'efficacia della terapia deve essere valutata dopo un congruo periodo di trattamento che, in base all'esperienza clinica e alle principali linee guida, è considerato di almeno 3-6 mesi. Una prima risposta sia alla monoterapia che alla terapia di associazione deve essere valutata dopo tre mesi.

Come per la quantificazione dell'attività di malattia, così per la risposta al trattamento si utilizzano indici compositi che comprendono il numero di articolazioni dolenti o tumefatte, la valutazione globale da parte del paziente e da parte del medico sull'andamento/attività di malattia in relazione alle sedi interessate. Gli indici maggiormente utilizzati sono il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)²⁵ e il Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)²⁶.

Nel BASDAI la VAS presenta un intervallo da 0 a 10 e prende in considerazione i seguenti sei ambiti:

- stanchezza/affaticamento
- dolore al rachide
- dolore alle articolazioni periferiche
- dolore alle entesi
- rigidità mattutina
- durata della rigidità

Malattia attiva se Punteggio ≥ 4

Per quanto riguarda l'ASDAS gli ambiti considerati sono i seguenti:

- intensità del dolore al rachide
- durata della rigidità mattutina
- tumefazione delle articolazioni periferiche

- stato generale di benessere

- PCR

e l'attività della malattia è classificata come segue:

ASDAS < 1,3 malattia inattiva

ASDAS ≥ 1,3 e < 2,1 attività moderata

ASDAS ≥ 2,1 e < 3,5 attività elevata

ASDAS ≥ 3,5 attività molto elevata

I pazienti affetti da AP sono considerati in remissione se vengono soddisfatte tutte le condizioni indicate in Tabella 3.

Tabella 3. Criteri di remissione clinica per Artrite Psoriasica prevalentemente periferica²⁷

Item	Valori
Astenia (VAS 1-100)	<10
Dolore (VAS 1-100)	<10
Rigidità articolare al risveglio (minuti)	<15
Conta delle articolazioni dolenti	0
Conta delle articolazioni tumefatte	0
VES (mm/h)	<i>Donne</i> <30 <i>Uomini</i> <20
PCR (mg/dl)	<0,5
Dattilite attiva	assente
Entesite attiva/Sinovite	assente
Dolore vertebrale	assente
Manifestazioni extra-articolari	assenti

Al contrario, la malattia può essere considerata una MDA, se sono soddisfatti cinque dei sette criteri riportati in Tabella 4²⁸.

Tabella 4 Criteri di classificazione per Minima Attività di Malattia (MDA)

Item	Valori
Numero di articolazioni dolenti	<1
Numero di articolazioni infiammate	<1
PASI o BSA	<1
Valutazione del dolore (VAS 1-100)	<15
Patient Global Activity (VAS 1-100)	<20
HAQ	<0,5
Numero punti dolenti dell'entesi	<1

Legenda: PASI: indice di gravità e di area della psoriasi; BSA: area superficie corporea; VAS: scala analogica; HAQ: questionario di valutazione qualità dello stato di salute;

Più recentemente è stato introdotto un indice composito definito *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA)²⁹ che meglio caratterizza l'attività di malattia nell'AP. Nel calcolo del DAPSA entrano in gioco i seguenti fattori: valutazione del dolore percepito dal paziente (valutato utilizzando la VAS di 10 cm); la valutazione globale del paziente (PtGA); il coinvolgimento articolare (66 articolazioni tumefatte – SJC66 – e 68 articolazioni dolenti – TJC68); la risposta dei marker di fase acuta (PCR)

Normalmente i pazienti con diversi stati di malattia sono classificabili in:

- DAPSA ≤ 4 paziente con malattia in remissione
- DAPSA >4 e ≤ 14 paziente con ridotta attività di malattia
- DAPSA >14 e ≤ 28 paziente con attività di malattia moderata
- DAPSA >28 paziente con attività di malattia elevata

Per quanto riguarda la **Spondilite Psoriasica**, l'indice utilizzato è quello di BASDAI e la malattia è considerata migliorata in presenza di un miglioramento relativo $\geq 50\%$ oppure di un miglioramento relativo ≥ 2 punti nello score

Nel caso dell'**Entesite**, l'indice impiegato per valutare l'attività della malattia è il *Leeds Enthesitis Index* (LEI).

Si è in presenza di un miglioramento se si rileva una riduzione:

- $\geq 30\%$ rispetto al *baseline* delle sei entesi valutate, associata ad una riduzione $\geq 50\%$ del dolore su scala VAS, sempre rispetto al *baseline*;
- 50% del dolore rispetto al *baseline*, in caso di fascite plantare o altra entesi.

Infine, la **Dattilite** si considera migliorata se si rileva una riduzione del dolore $\geq 50\%$ (scala VAS) rispetto al *baseline* e una contemporanea riduzione del numero di dita coinvolte.

5. Altre Spondiloartriti sieronegative

Le altre spondiloartriti sieronegative considerate in questo documento, che nel loro complesso saranno definite Spondiloartriti assiali (SpA), sono la Spondilite Anchilosante, le spondiloartriti assiali non radiografiche³⁰, la spondiloartrite associata alle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (Malattia di Crohn, Colite Ulcerosa) e le spondiloartriti reattive.

5.1. Diagnosi delle spondiloartriti assiali

Nella diagnosi di SpA è necessario tener conto dei seguenti elementi:

Valutazioni / Esami di I° livello:

- anamnesi "generale", anamnesi "reumatologica" e anamnesi "farmacologica";
- esame obiettivo articolare: numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, deformità;
- esame obiettivo generale;

- esami di laboratorio: a) esami ematici comprensivi di indici di flogosi (PCR), emocromo, proteine totali con elettroforesi, creatinina, transaminasi, uricemia, fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (APCA); b) esami di base per comorbidità e prescrivibilità/tolleranza ai farmaci;

Esami di II° livello:

- anticorpi anti-nucleo (ANA, per diagnosi differenziale e monitoraggio in corso di trattamento con anti-TNF alfa);
- radiografie dei distretti interessati, soprattutto mani-polsi e piedi;
- ecografie articolari con *power-doppler* (in grado di documentare processi infiammatori attivi in fase precoce) o RMN;
- eventuali esami di screening per rischio oncologico.

Caratteristica fondamentale delle SpA è il dolore infiammatorio della colonna che presenta caratteristiche ben precise e fondamentali per l'identificazione della malattia (Tabella 5).

Tabella 5. Caratteristiche della rachialgia infiammatoria

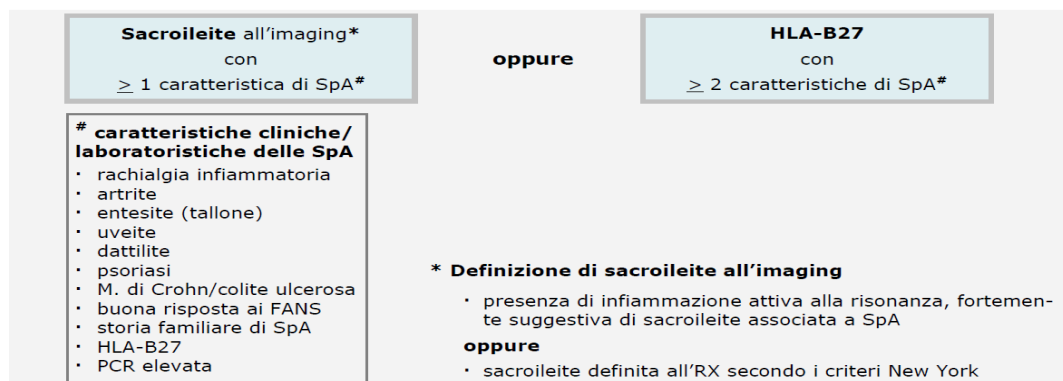
Item
Età<40 anni
Insorgenza subdola
Migliora con il movimento
Non migliora/peggiora con il riposo
Dolore notturno (migliora al risveglio)

Per confermare la condizione di rachialgia infiammatoria debbono essere soddisfatti quattro criteri su cinque³¹

5.2.2. Criteri classificativi delle spondiloartriti assiali

I criteri dell'*Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)* per l'inquadramento delle SpA, applicabili a pazienti con dolore lombare almeno tre mesi e comparso prima dei 45 anni di età, sono riportati nella Figura 1

Figura 1 Criteri classificativi delle Spondiloartriti Assiali³¹



5.2.3. Indici di attività di malattia nelle spondiloartriti assiali

Anche per le SpA la valutazione dell'attività della malattia avviene utilizzando il **BASDAI**, dove, come sopra riportato, la VAS presenta un intervallo da 0 a 10 e prende in considerazione i seguenti sei ambiti²⁵:

- stanchezza/affaticamento
- dolore al rachide
- dolore alle articolazioni periferiche
- dolore alle entesi
- rigidità mattutina
- durata della rigidità

Malattia attiva se Punteggio ≥ 4

Analogamente a quanto detto per l'AP, anche per le SpA si può ricorrere all'**ASDAS**²⁶, dove gli ambiti considerati sono i seguenti:

- intensità del dolore al rachide
- durata della rigidità mattutina
- tumefazione delle articolazioni periferiche
- stato generale di benessere
- PCR

e l'attività della malattia è classificata come segue:

ASDAS < 1,3 malattia inattiva

ASDAS $\geq 1,3$ e < 2,1 attività moderata

ASDAS $\geq 2,1$ e < 3,5 attività elevata

ASDAS $\geq 3,5$ attività molto elevata

5.3. TERAPIA

Obiettivi del trattamento farmacologico sono controllare segni e sintomi; - preservare e migliorare quanto più possibile la qualità della vita dei pazienti; - prevenire il danno strutturale; - mantenere/ripristinare la capacità funzionale.

5.3.1. Eleggibilità al trattamento con farmaci biotecnologici

I farmaci biotecnologici come gli anti-TNF alfa e il secukinumab (anti-IL17) hanno dimostrato una notevole efficacia sulla sintomatologia dolorosa delle SpA^{32,33} e una dimostrata capacità di ridurre / risolvere l'edema osseo, sia assiale che periferico, un'alterazione iniziale conseguente alla flogosi che risulta ben visibile alla risonanza magnetica.

5.3.1.1 Spondiloartrite assiale

Sono candidati alla terapia con farmaci biologici i pazienti nei quali si è registrata una mancata risposta a due cicli di FANS/COXIB per 4- settimane al massimo dosaggio tollerato, che presentano malattia attiva

(BASDAI ≥ 4 o ASDAS $\geq 2,1$) e **sacroileite radiografica e/o** RM positiva per lesioni infiammatorie alle articolazioni sacro-iliache e/o alla colonna vertebrale **e/o** PCR elevata.

5.3.1.2. *Spondiloartrite assiale con artrite periferica*

Sono candidati alla terapia con farmaci biologici i pazienti nei quali si è registrata una mancata risposta ad almeno un cDMARD assunto per almeno 3 mesi

5.3.2. *Scelta del farmaco biotecnologico*

L'attuale pratica clinica prevede l'uso in prima linea degli anti-TNF alfa. Gli anti-TNF alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept e golimumab) sono indicati e rimborsati sia per la SpA radiografiche sia per quelle non-radiografiche, mentre infliximab e suoi biosimilari solo per le SpA radiografiche. La scelta dell'anti-TNF alfa deve tener conto delle caratteristiche del paziente (impegno gastrointestinale, oculare, rischio di riattivazione tubercolare).

La scelta tra i diversi farmaci nel singolo paziente dovrà tener conto delle preferenze del paziente stesso (affidabilità nell'auto-somministrazione, problematiche lavorative, ecc.), scegliendo il farmaco con il miglior rapporto costo/beneficio.

Recentemente anche per il secukinumab è stata riconosciuta l'indicazione per il trattamento delle SpA attive in adulti con inadeguata risposta alla terapia convenzionale

5.3.3. *Fallimento del primo farmaco biologico anti-TNF alfa: quale farmaco?*

In caso di fallimento del primo anti-TNF alfa è indicato passare al secondo anti-TNF alfa oppure cambiare meccanismo di azione e passare a secukinumab³³

5.3.4. *Durata del trattamento con farmaci biotecnologici*

I dati a disposizione non sono molti ma dagli studi in cui si è cercato di sospendere la terapia dopo adeguato periodo di trattamento (ad es. 3 anni) e prolungata remissione, emerge la riattivazione della malattia entro pochi mesi (12-24 settimane) nella quasi totalità dei pazienti^{34,35}. Alla ripresa del trattamento, la risposta risulterebbe ancora buona. Dagli stessi studi emerge, però, che se la dose della terapia viene ridotta, sia aumentando l'intervallo tra le somministrazioni sia riducendo la dose del farmaco, la patologia può mantenersi in remissione³⁶.

Sebbene siano necessari ulteriori studi, sembra vantaggioso ridurre la terapia fino alla minima dose sufficiente al mantenimento della remissione piuttosto che sospenderla.

5.4. **Monitoraggio della risposta alla terapia**

La risposta ai farmaci biotecnologici deve essere valutata dopo almeno 3 mesi dall'inizio del trattamento. Si parla di miglioramento se si verificano le seguenti condizioni:

- miglioramento di almeno 2 punti del BASDAI;
- miglioramento dell'ASDAS $\geq 1,1$

6. Gravidanza e allattamento

Nel caso di donna in età fertile con artrite attiva-aggressiva e desiderio di gravidanza, quest'ultima andrebbe programmata anche in rapporto alle terapie concomitanti (in particolare MTX e leflunomide) utilizzate in associazione a bDMARDs.

In caso di gravidanza la terapia con anti-TNF alfa (escluso certolizumab) potrebbe essere mantenuta fino al I trimestre di gravidanza, dal momento che il trasporto attivo transplacentare avviene a partire dal II trimestre. Al contrario, l'utilizzo durante l'allattamento dovrebbe essere limitato a causa dell'escrezione di questi farmaci nel latte materno.

In considerazione dei dati di sicurezza in gravidanza e allattamento recentemente pubblicati in letteratura, nella donna in età fertile con desiderio di gravidanza, sarebbe opportuno iniziare la terapia con certolizumab mentre, nel caso di gravidanza già iniziata, è indicato effettuare uno *switch* verso tale farmaco, per il quale è stata dimostrata assenza di passaggio attraverso la placenta e minima secrezione nel latte materno ed è pertanto considerato sicuro²¹⁻²⁴.

Per quanto riguarda i farmaci biotecnologici non anti-TNF alfa al momento non vi sono sufficienti informazioni circa il loro effetto a lungo termine sul sistema immunitario del bambino, per cui ne è consigliata la sospensione prima del concepimento. Ciò va tenuto in particolare considerazione nel caso di rituximab, a causa del suo potenziale rischio di immuno-deficit con deplezione B-cellulare protratta nel bambino³⁷.

7. Biosimilari

Con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale simile a un prodotto biotecnologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale

Dal 2015 sono disponibili sul mercato nove farmaci biosimilari che sono stati approvati sulla base di dati comparativi rispetto al farmaco originator³⁸. In particolare è stata dimostrata equivalenza di infliximab-biosimilare vs. infliximab-*originator* in termini di farmacocinetica, efficacia e sicurezza in due studi *pivotal* che hanno incluso rispettivamente pazienti con artrite reumatoide attiva³⁹ e pazienti affetti da spondilite anchilosante⁴⁰. Recentemente un analogo risultato nell'artrite reumatoide è stato riportato per un biosimilare di etanercept^{41,42}, adalimumab⁴³ e rituximab⁴⁴.

Al momento la posizione in merito all'utilizzo dei biosimilari in termini di bilancio costi/benefici è la seguente:

1. nei pazienti *naive*, a parità di efficacia e di sicurezza, preferire il biosimilare rispetto all'originator;
2. per quanto riguarda lo *switch* da originator a biosimilare valutare caso per caso.

8. Vaccini

I pazienti affetti da artriti infiammatorie presentano un deficit immunitario secondario alla patologia autoimmune oltre che all'utilizzo di terapie immunosoppressive (FI). A tale proposito è mandatorio effettuare esami di screening preventivo per escludere infezioni croniche (ad es. TBC, HBV o HCV, HIV, HPV)

oltre che effettuare eventuali vaccinazioni allo scopo di ridurre il rischio di infezioni o riacutizzazioni di infezioni latenti. Per i dettagli relativi a ciascuna tipologia di infezione si rimanda all'Appendice 1.

Si ricorda che in corso di trattamento con farmaci immunosoppressori è raccomandata una stretta sorveglianza, allo scopo di effettuare un adeguato trattamento in caso di infezioni o re-infezioni.

Inoltre, si precisa che la presenza di infezione da HIV controindica l'uso di qualunque farmaco immunosoppressore, che l'infezione da HCV rende inopportuno l'utilizzo di farmaci anti-TNF alfa e che quella da HBV rende inopportuno l'impiego di rituximab.

Infine, si ricorda che il vaccino anti-pneumococcico e quello anti-influenzale sono proponibili in corso di trattamento con bDMARDs poiché si tratta di vaccini proteici. Al contrario essi non sono indicati in pazienti in trattamento con rituximab (anti-CD20), perché non si assisterebbe ad una congrua risposta anticorpale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Aletaha D et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–88.
2. Brown AK et al. The challenges of integrating ultrasonography into routine rheumatology practice: addressing the needs of clinical rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):821-9.
3. Batticiotto A, Ravasio R, riva M, Sarzi-Puttini P. Efficacy and treatments costs of monotherapy with bDMARDs in the treatment of RA in patients intolerant to or inappropriate to continue treatment with Methotrexate. *Adv Ther*. 2016 Aug;33(8):1360-73.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
5. Liorenc V et al. Certolizumab pegol, a new anti-TNF-a in the armamentarium against ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 24(3): 167-72.
6. Soliman MM et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583–589.
7. Chatzidionysiou K et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012;71:374–377.
8. Donahue KE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124-34.
9. Maneiro JR et al. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune- Mediated Inflammatory Conditions. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173: 1416-28.
10. Furst DE et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):893-9.
11. Hyrich KL et al. for the British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one antitumor necrosis factor alpha agent to a second antitumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:13-20.
12. Karlsson JA et al. Treatment response to a second or third TNF- inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):507-13.
13. Solau-Gervais E et al. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1121-4.

14. Gomez-Reino JJ et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1861–64.
15. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:190–95.
16. Soliman MM et al. Rituximab or a Second Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Failed Their First Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy? Comparative Analysis From the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care & Research* 2012; 64:1108–15.
17. Smolen SJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
18. Cordero-Coma M, Sobrin L. [Antitumor necrosis factor- \$\alpha\$ therapy in uveitis](#). *Surv Ophthalmol*. 2015 Nov-Dec;60(6):575-89.
19. Calvo-Río V, et al. [Anti-TNF- \$\alpha\$ therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients](#). *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2223-31.
20. Rudwaleit M et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68(6): 838-44. <http://basdai.com/BASDAI.php>
21. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A. [The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation](#). *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810.
22. Ostensen M. [Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases](#). *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May; 1317:32-8.
23. Mariette X et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 0:1-6.
24. Clowse M EB et al. Minimal no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1890-96.
25. <http://basdai.com/BASDAI.php>
26. [Machado P1](#), et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. [Ann Rheum Dis](#). 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
27. Cantini F, et al. [Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs](#). *Rheumatology (Oxford)* 2008 Jun;47(6):872-6.
28. Coates LC, et al. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69:48-53.
29. Schoels MM et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016;75:811–818.

30. Baraliakos X et al. Non- radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015; 1(Suppl 1):e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053. eCollection 2015. Review.
31. Sieper J et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784–788.
32. Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83ri.
33. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468. DOI:10.1002/14651858.CD005468.pub2.
34. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–14. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
35. Baraklios X et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R439-44.
36. Brandt J et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005;44:342-8.
37. Navarro-Compán et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30:993-6.
38. Das G, Damotte V, Gelfand JM et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review and a mcase series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e453
39. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, et al. [Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor-α agents in rheumatic diseases; A systematic review and meta-analysis.](#) *J Autoimmun.* 2017 Feb 13. pii: S0896-8411(17)30010-0. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.003. [Epub ahead of print].
40. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613–1620.
41. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–1612.
42. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al. [A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy.](#) *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):51-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207588.

43. Bae SC, Kim J, Choe JY, et al. [A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: the HERA study](#). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):65-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207613.
44. Matsumoto AK, Pavelka K, Rizzo W, et al. Secondary efficacy endpoints: Results from a phase 3 study comparing ABP 501 with adalimumab in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl 10):3331–2
45. Eremeeva A, Chernyaeva E, Ivanov R, et al. Comparison of efficacy and safety of rituximab biosimilar, bcd-020, and innovator rituximab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to TNFA inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 2):513–14.
46. Baddley JW et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- γ agents). *Clin Microbiol Infect* 2018. Doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.025.
47. Winthrop KL et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.
48. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.003.
49. [Andrisani G](#), [Armuzzi A](#), [Marzo M](#), et al. What is the best way to manage screening for infections and vaccination of inflammatory bowel disease patients? [World J Gastrointest Pharmacol Ther](#). 2016 Aug 6; 7(3): 387–396 Baddley JW et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- γ agents). *Clin Microbiol Infect* 2018. Doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.025.

Appendice 1

Screening e vaccinazioni prima di iniziare terapia con Farmaci Immunosoppressori⁴⁵⁻⁴⁸

Infezione	Tests	Screening raccomandato	Vaccini	Note
Tubercolosi	Anamnesi, Rx torace, QFT-G	SI (prima, annualmente, e poi fino a 12 mesi dopo l'avvio del biologico)	NO	In caso di infezione latente, iniziare i FI dopo almeno quattro settimane (o, se possibile, dopo due mesi) di terapia antitubercolare.
S. Pneumonia		NO	SI (Quando possibile)	La somministrazione deve avvenire due settimane prima dell'inizio della terapia con FI
HBV	HBsAg, anti HBc, anti HBs.	SI	SI (HBsAg negativo e anti HBsAg <10 UI/ml)	Se HBsAg risulta positivo, quantificare la viremia HBV-DNA (titolo e sierotipo). La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti al momento della diagnosi. In presenza di infezione HBV, avviare a trattamento specifico.
HCV	Anti HCV	SI	NO	Se positivo, quantificare HCV RNA (titolo e genotipo) e avviare a trattamento specifico
HIV	Anti HIV	SI	NO	
HPV	PCR-HPV e/o HPV-test	SI	SI	Test in occasione della visita ginecologica
VZV	Anti VZV	SI (Nei sieropositivi) [Valutare da caso a caso, con particolare attenzione ai pazienti candidati ai farmaci JAK-inibitori]	SI	
Influenza		NO	SI	Somministrazione annuale

Legenda: FI = Farmaco Immunosoppressore: anti TNF o cDMARDs

LE ARTRITI CRONICHE

Un pro-memoria per il Medico di Medicina Generale

INDICE

1. INTRODUZIONE
2. QUADRO CLINICO E STORIA NATURALE
3. DIAGNOSI
 - 3.1. ARTRITE REUMATOIDE
 - 3.2. RED FLAGS – ARTRITE REUMATOIDE
 - 3.3. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' DELL'ARTRITE REUMATOIDE
 - 3.5. ARTRITE PSORIASICA
 - 3.6. RED FLAGS – ARTRITE PSORIASICA
 - 3.7. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' DELL'ARTRITE PSORIASICA
 - 3.8. SPONDILORTRITI ASSIALI
 - 3.9. RED FLAGS - SPONDILORTRITI ASSIALI
 - 3.10. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' DELLE SPONDILORTRITI ASSIALI
4. TERAPIA
 - 4.1. LA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE
 - 4.2. LA TERAPIA DELL'ARTRITE PSORIASICA
 - 4.3. LA TERAPIA DELLE SPONDILOARTRITI
 - 4.4 I BIOSIMILARI
5. LA SICUREZZA NEI PAZIENTI CON ARTRITI CRONICHE, TRATTATI CON FARMACI IMMUNOMODULATORI
 - 5.1 CHECK-LIST DEL PAZIENTE DA AVVIARE A FARMACI IMMUNOMODULATORI
 - 5.2 WARNINGS DURANTE IL FOLLOW-UP
6. VACCINI
7. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
8. REFERENZE

1. INTRODUZIONE

Le Artriti Croniche costituiscono un vasto gruppo di patologie caratterizzate da impegno infiammatorio cronico articolare, coinvolgente spesso multiple articolazioni, con conseguente grave disabilità e peggioramento della qualità di vita.

A questo gruppo appartengono: l'Artrite reumatoide (AR), l'Artrite Psoriasica (APs), nelle sue diverse modalità di presentazione, e le altre Spondiloartriti sieronegative (SPA) (Spondilite Anchilosante, Spondiloartrite associata a malattie infiammatorie croniche intestinali, Spondiloartriti reattive e Spondiloartriti indifferenziate).

2. QUADRO CLINICO E STORIA NATURALE

Le artriti croniche, nel loro complesso, colpiscono circa il 3-4% della popolazione. Interessano preferenzialmente soggetti giovani adulti ma possono comparire a qualsiasi età, infanzia compresa.

Hanno genesi complessa e multifattoriale: l'assetto genetico gioca sicuramente un ruolo importante ma ad esso si devono combinare altri fattori (in particolare esposizione ad agenti infettivi), che innescano una reazione autoimmune avente come principale bersaglio le articolazioni.

I sintomi e segni di artrite sono costituiti non solo dal dolore ma anche dagli aspetti tipici dei processi infiammatori ossia tumefazione, arrossamento e calore delle articolazioni. Queste manifestazioni si accompagnano a rigidità articolare, presente soprattutto dopo un periodo di inattività, in particolare al risveglio, e che spesso si protrae per alcune ore.

L'andamento della malattia è variabile; in alcuni casi è graduale (60-70%), in altri acuto (10-30%), talora è presente una sintomatologia sistemica caratterizzata da febbre, astenia, mialgie e perdita di peso.

Tutte le forme di artrite cronica si possono accompagnare, inoltre, ad interessamento extra-articolare con coinvolgimento di altri organi e apparati (occhi, pleura, polmoni, intestino, vasi, reni, nervi, ecc)

E' stato ampiamente dimostrato che la diagnosi precoce, con adeguato trattamento farmacologico, porta in molti casi alla remissione completa della malattia, modificandone completamente la storia naturale che, un tempo, portava irrimediabilmente all'invalidità.

Nella AR generalmente l'esordio della malattia è simmetrico, inizialmente soprattutto a carico dei polsi e delle piccole articolazioni di mani e piedi, ai quali tendono ad aggiungersi le altre articolazioni. Colpisce in prevalenza le articolazioni che presentano la membrana sinoviale, ma può interessare anche le guaine tendinee e le borse sierose. Ha carattere evolutivo, erosivo, progressivo e determina, se non curata, deformità articolari ed anchilosi.

La APs è una forma di spondiloartrite sieronegativa, caratterizzata da artrite e psoriasi, associate in modo variabile ad altre manifestazioni extra-articolari. Negli ultimi anni si è sviluppato il concetto di "malattia psoriasica" in considerazione delle importanti comorbidità associate, in particolare patologie cardiovascolari e disordini metabolici. Ha espressione clinica e decorso estremamente variabili, presentandosi con diversi scenari: a) predominanza di artrite periferica: mono-oligoartrite asimmetrica; distribuzione poliarticolare simil-reumatoide; b) predominanza di impegno assiale: spondiloartrite,

sacroileite; c) predominanza di dattilite: tenosinovite sia degli estensori che flessori delle dita (mani e piedi); d) predominanza di entesite: infiammazione ai siti di inserzione di tendini, legamenti e capsule.

Nelle SpA la malattia infiammatoria cronica colpisce, in particolare, la colonna vertebrale. La sintomatologia iniziale è costituita da lombalgia persistente con caratteristiche di tipo infiammatorio, ossia il dolore è predominante durante la notte e al risveglio, migliora poi con il movimento. In questo tipo di malattie, oltre alla colonna vertebrale, possono comunque essere colpite dal processo infiammatorio anche le articolazioni periferiche, prevalentemente le grosse articolazioni (spalle, anche, ginocchia). Tra le SpA la Spondilite anchilosante costituisce il modello più rappresentativo dell'interessamento infiammatorio del rachide (colonna-costato-bacino). Ancora oggi, purtroppo, viene diagnosticata spesso con un ritardo di anni (mediamente 5-7 anni) o resta misconosciuta. Tende ad essere progressiva ed è causa di disabilità severa, pari a quella dell'AR, anche se in modo diverso. Del gruppo delle spondiloartriti fanno parte anche l'artrite psoriasica, nella sua forma spondilitica; l'artrite associata a malattie infiammatorie croniche intestinali; l'artrite reattiva, associata ad infezioni batteriche per lo più genito-urinarie o intestinali, e le forme che, non rientrando in nessuna di queste categorie, sono definite indifferenziate.

3. DIAGNOSI

Il medico di Medicina Generale ha un ruolo primario e fondamentale nel riconoscere i segni precoci di malattia in modo da facilitare l'accesso alle cure in tempi rapidi.

Nella diagnosi delle artriti infiammatorie croniche è necessario tener conto dei seguenti elementi:

Valutazioni / Esami di I° livello:

- anamnesi "generale", anamnesi "reumatologica" e anamnesi "farmacologica";
- esame obiettivo articolare: numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, deformità;
- esame obiettivo generale;
- esami di laboratorio: a) esami ematici comprensivi di indici di flogosi (PCR), emocromo, proteine totali con elettroforesi, creatinina, transaminasi, uricemia, fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (APCA); b) esami di base per comorbidità e prescrivibilità/tolleranza ai farmaci;

Esami di II° livello:

- anticorpi anti-nucleo (ANA, per diagnosi differenziale e monitoraggio in corso di trattamento con anti-TNF alfa);
- radiografie dei distretti interessati, soprattutto mani-polsi e piedi;
- ecografie articolari con *power-doppler* (in grado di documentare processi infiammatori attivi in fase precoce) o RMN;
- eventuali esami di screening per rischio oncologico.

3.1. ARTRITE REUMATOIDE

I criteri per la diagnosi di AR sono stati modificati negli ultimi anni per poter individuare più precocemente la malattia e, trattandola tempestivamente, prevenirne i danni articolari irreversibili, responsabili di disabilità e invalidità. Per l'inquadramento dell'AR si utilizzano i nuovi criteri classificativi (tabella 1), stilati

nel 2010¹ e modificati rispetto ai precedenti, proprio per consentire di diagnosticare la malattia in fase precoce. In questi ultimi anni, inoltre, nello sforzo di arrivare quanto prima a formulare la diagnosi di AR, si è sviluppato il concetto di "*Early rheumatoid arthritis*". Con tale definizione si intende un quadro clinico che soddisfi i criteri per AR diagnosticata entro sei mesi dalla comparsa dei primi sintomi.

Tabella 1. Criteri classificativi ACR/EULAR: AR definita se punteggio totale ≥ 6

E. Interessamento articolare (numero articolazioni)	Score
1 grande articolazione	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3- piccole articolazioni con/senza grandi articolazioni	2
4-10 piccole articolazioni con/senza grandi articolazioni	3
>10 articolazioni più almeno 1 piccola articolazione	5
F. Sierologia (necessario almeno un test)	
FR negativo e ACPA negativi	0
FR positivo debole o ACPA positivo debole	2
FR positivo elevato o ACPA positivo elevato	3
G. Reattanti della fase acuta (necessario almeno un test)	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata e VES elevata	1
H. Durata sintomi	
<6 settimane	0
>6 settimane	1

Le persone con presenza di FR e/o ACPA sono classificate come affette da AR sieropositiva e presentano generalmente una forma di malattia più aggressiva rispetto ai soggetti con AR sieronegativa.

3.2. RED FLAGS ARTRITE REUMATOIDE (campanelli di allarme per l'invio allo specialista reumatologo):

- tumefazione a carico di 3 o più articolazioni, persistente da più di 6-12 settimane
- dolore a livello di polsi e di piccole articolazioni di mani e piedi (MCF, IFP, MTF), valutato con la "manovra della gronda" (Squeeze test)
- rigidità al risveglio superiore a 30 minuti

3.3. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' DELLA AR

Per valutare il grado di attività della malattia e di risposta alla terapia, si utilizza un indice composito definito *Disease Activity Score* (DAS). Nel calcolo del DAS entrano in gioco i seguenti fattori: numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, PCR, *Patient Global Assessment* che valuta la percezione della malattia da parte del paziente, utilizzando la scala VAS (*misurazione dell'intensità del dolore*), e l' *Health Assessment Questionnaire* (HAQ score) che valuta il grado di disabilità del paziente nello svolgimento delle comuni attività quotidiane. In particolare il DAS 28 prevede la conta delle seguenti 28 articolazioni: temporo-mandibolari; colonna cervicale; spalle; sterno-claveare; acromio-claveare; gomiti; polsi; metacarpo-falangee; interfalangee prossimali; interfalangee distali; anche; ginocchia; tibioarsiche; talocalcaneali; mediotarsiche; metatarsofalangee; interfalangee prossimali I°.

Normalmente si considera che il grado di attività della malattia sia :

Elevata se DAS28 >5,1

Moderata se DAS28 >3,2 <5,1

Bassa se DAS28 <3,2

Remissione se DAS28 <2,6

3.5. ARTRITE PSORIASICA

Per l'inquadramento dell'AP sono raccomandati i criteri di classificazione definiti dal gruppo di studio CASPAR, utili per l'identificazione di pazienti sia con malattia precoce che stabilizzata. Per fare diagnosi è necessario che il paziente presenti una malattia infiammatoria articolare in atto oppure dati anamnestici certi di infiammazione articolare e che, applicando i criteri CASPAR², raggiunga uno *score* di almeno tre punti (Tabella 2):

Tabella 2. Criteri classificativi CASPAR

Condizione clinica	Score
Evidenza di psoriasi o storia personale/familiare di psoriasi	2
Tipica onicodistrofia (onicolisi, pitting), ipercheratosi	1
Negatività del fattore reumatoide	1
Dattilite o storia di dattilite rilevata da uno specialista	1
Evidenza radiografica di neoapposizione ossea iuxta-articolare	1

3.6. RED FLAGS ARTRITE PSORIASICA (campanelli di allarme per l'invio allo specialista reumatologo)

- Storia personale o familiare di psoriasi;
- Artralgie o rigidità mattutina; entesopatia; lombalgia di tipo infiammatorio;
- Tumefazione articolare o dita a "salsicciotto" ;
- Onicopatia

3.7. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' DEL'ARTRITE PSORIASICA

Analogamente all'AR, per valutare il grado di attività della malattia e di risposta alla terapia, si utilizzano indici compositi che comprendono il numero di articolazioni dolenti o tumefatte, la valutazione globale da parte del paziente e da parte del medico sull'andamento/attività di malattia in relazione alle sedi interessate. Gli indici maggiormente utilizzati sono il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)³ e il Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)⁴.

Nel BASDAI la VAS presenta un intervallo da 0 a 10 e prende in considerazione i seguenti sei ambiti:

- stanchezza/affaticamento
- dolore al rachide
- dolore alle articolazioni periferiche
- dolore alle entesi
- rigidità mattutina
- durata della rigidità

Malattia attiva se Punteggio ≥ 4

Per quanto riguarda l'ASDAS gli ambiti considerati sono i seguenti:

- intensità del dolore al rachide
- durata della rigidità mattutina
- tumefazione delle articolazioni periferiche
- stato generale di benessere
- PCR

e l'attività della malattia è classificata come segue:

ASDAS < 1,3 malattia inattiva

ASDAS ≥ 1,3 e < 2,1 attività moderata

ASDAS ≥ 2,1 e < 3,5 attività elevata

ASDAS ≥ 3,5 attività molto elevata

Più recentemente è stato introdotto un indice composito definito *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA)⁵ che meglio caratterizza l'attività di malattia nell'AP. Nel calcolo del DAPSA entrano in gioco i seguenti fattori: valutazione del dolore percepito dal paziente (valutato utilizzando la VAS di 10 cm); la valutazione globale del paziente (PtGA); il coinvolgimento articolare (66 articolazioni tumefatte – SJC66 – e 68 articolazioni dolenti – TJC68); la risposta dei marker di fase acuta (PCR)

Normalmente i pazienti con diversi stati di malattia sono classificabili in:

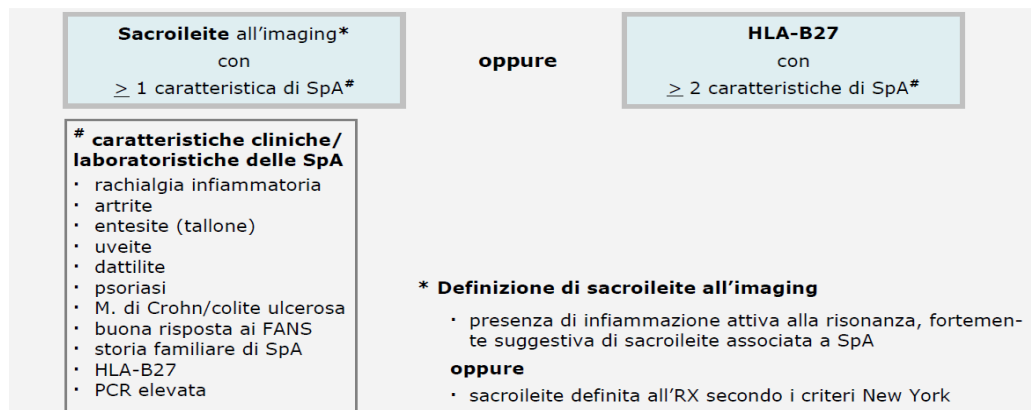
- DAPSA ≤4 paziente con malattia in remissione
- DAPSA >4 e ≤ 14 paziente con ridotta attività di malattia
- DAPSA >14 e ≤ 28 paziente con attività di malattia moderata
- DAPSA >28 paziente con attività di malattia elevata

3.8.SPONDILOARTRITI ASSIALI

Le SpA sono caratterizzate da dolore infiammatorio della colonna⁶ che presenta caratteristiche ben precise³ (per confermare la condizione debbono essere soddisfatti 4 criteri su 5): 1. Esordio <45 anni; 2. Insorgenza subdola; 3. Miglioramento con il movimento; 4. Non miglioramento/peggioramento con il riposo; 5. Dolore notturno.

Per l'inquadramento delle SpA vengono utilizzati i criteri dell'*Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS), applicabili a pazienti con dolore lombare infiammatorio da almeno tre mesi e comparso prima dei 45 anni di età, riportati nella Figura 1

Figura 1 Criteri classificativi delle Spondiloartriti Assiali⁷



3.9. RED FLAGS SPONDILOARTRITI ASSIALI (campanelli di allarme per l'invio allo specialista reumatologo)

Dolore al rachide lombare di tipo infiammatorio :

1. Età di insorgenza <45 anni;
2. Esordio subdolo;
3. Migliora con il movimento;
4. Non migliora/peggiora con il riposo;
5. Dolore notturno con miglioramento al risveglio.

Valutare inoltre la concomitante presenza di sintomatologia compatibile con malattia infiammatoria intestinale, infezione batterica intestinale o genito-urinaria.

3.10. VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA' DELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI

Per le SpA per la quantificazione dell'attività di malattia, si utilizzano indici compositi che comprendono il numero di articolazioni dolenti o tumefatte, la valutazione globale da parte del paziente e da parte del medico sull'andamento/attività di malattia in relazione alle sedi interessate. Gli indici maggiormente utilizzati sono il *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*³ e il *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)*⁴

Il BASDAI presenta un intervallo da 0 a 10 e prende in considerazione i seguenti sei ambiti:

- stanchezza/affaticamento
- dolore al rachide
- dolore alle articolazioni periferiche
- dolore alle entesi
- rigidità mattutina
- durata della rigidità

La malattia è attiva se il Punteggio ≥ 4

Per quanto riguarda l'ASDAS, gli ambiti considerati sono i seguenti:

- intensità del dolore al rachide

- durata della rigidità mattutina
- tumefazione delle articolazioni periferiche
- stato generale di benessere
- PCR.

L'attività della malattia è classificata come segue:

ASDAS < 1,3 malattia inattiva

ASDAS ≥ 1,3 e < 2,1 attività moderata

ASDAS ≥ 2,1 e < 3,5 attività elevata

ASDAS ≥ 3,5 attività molto elevata

4. TERAPIA

Negli ultimi anni si è assistito ad una vera e propria «rivoluzione terapeutica» che ha completamente modificato la prognosi di queste malattie. Un tempo il trattamento era centrato quasi esclusivamente sul controllo del dolore, attualmente è, invece, a disposizione del medico un vasto armamentario farmacologico allo scopo di ottenere la remissione della malattia.

Inoltre terapie non farmacologiche, come la riabilitazione fisica e la terapia occupazionale, fanno parte integrante del percorso terapeutico, allo scopo di recuperare e mantenere una funzionalità articolare ottimale per lo svolgimento di tutte le attività quotidiane.

4.1 LA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Per la AR è stato ampiamente dimostrato che risultano cruciali, nello sviluppo delle erosioni e del danno articolare, il primo-secondo anno di malattia; è quindi in questa fase che la terapia dovrebbe essere più incisiva, soprattutto quando presenti fattori prognostici negativi (elevato numero di articolazioni dolenti e tumefatte; positività elevata di FR o di APCA; elevati indici di flogosi; HAQ *score* elevato; erosioni precoci o progressione radiologica; interessamento extra-articolare)

Obiettivo del trattamento è la remissione clinica–funzionale, o almeno il raggiungimento di uno stato di bassa attività di malattia (*Low Disease Activity*), e la mancata progressione radiologica.

La terapia prevede solo all'esordio, o nelle fasi di riacutizzazione, l'uso di cortisone a dosi medio-basse, da scalare fino alla sospensione entro i primi mesi. Lo steroide non è in grado di mandare in remissione la malattia o di evitarne i danni, per cui vengono utilizzati, con questo obiettivo, altri farmaci immunosoppressori: *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs). I DMARDs costituiscono la cosiddetta “terapia di fondo”, perché agiscono sui meccanismi che sono alla base del processo infiammatorio. L'impiego del trattamento di fondo con DMARDs dovrebbe essere istituito il più precocemente possibile; il ritardo dell'inizio del trattamento con DMARDs comporta, infatti, effetti negativi sul decorso a medio e lungo termine della malattia⁸.

Appartengono a questo gruppo:

- Metotressato: inibitore competitivo della diidrofolato reduttasi; è considerato il farmaco “ancora” della terapia; somministrato a partire dalla dose di 10-15 mg alla settimana per via iniettiva (preferibile la

formulazione sc, o im, rispetto a quella orale) con rapido aumento fino a 15-20 mg alla settimana, se ben tollerato. Richiede attenzione in soggetti con insufficienza renale, necessita di attento monitoraggio di emocromo, transaminasi, creatinina ed eGFR. E' assolutamente controindicato in gravidanza (teratogeno);

- Leflunomide: inibitore della sintesi "de novo" delle pirimidine; somministrato al dosaggio di 20 mg/die per via orale (piano terapeutico); in genere utilizzato quando il metotressato non è tollerato o presenta effetti collaterali. Richiede attenzione in caso di insufficienza renale, necessita di attento controllo di monitoraggio di emocromo, transaminasi, creatinina, eGFR ed è anch'esso assolutamente controindicato in gravidanza.

Più raramente, in casi particolari, possono poi essere utilizzati:

- Idrossiclorochina: in grado di inibire la produzione di citochine infiammatorie; al dosaggio di 5 mg/Kg/ die per via orale viene utilizzata in associazione ad altri DMARDs o in forme di malattia molto lieve; richiede controlli oculistici periodici;

- Sulfasalazina: associazione di sulfapiridina e ac. aminosalicilico con azione antiinfiammatoria, utilizzata al dosaggio di 2 gr/die per via orale, raggiunto gradualmente; richiede monitoraggio di emocromo e transaminasi.

Dal momento della diagnosi e dell'avvio della terapia con DMARDs, è raccomandato uno stretto monitoraggio per verificare l'efficacia del trattamento e approntare, se necessario, modifiche ("*tight control*"). Si prevede una prima rivalutazione a 12 settimane, in caso di insufficiente risposta clinica, si è tenuti a modificare la terapia sostituendo il primo DMARD con un altro o passando all'associazione di due o più DMARDs. Nel caso la malattia, dopo altre 12 settimane e l'uso di steroidi, sia ancora attiva e siano presenti intolleranza/controindicazioni al trattamento o altri fattori prognostici negativi, si è autorizzati a passare a terapia con un farmaco biotecnologico o con un JAK inibitore.

I farmaci biotecnologici sono farmaci prodotti con sofisticate tecniche di ingegneria genetica, in grado di interferire con le citochine. Il gruppo comprende: anticorpi monoclonali, recettori solubili o antagonisti recettoriali generalmente di citochine coinvolte nella patogenesi delle artriti.

Solitamente si distinguono due macro-categorie: i farmaci biotecnologici anti-TNF alfa (autorizzati per AR: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab) e quelli non anti-TNF alfa (autorizzati per AR: Rituximab, anti CD20; Abatacept, inibitore della costimolazione; Tocilizumab e Sarilumab, anti IL6). L'efficacia dei farmaci biotecnologici su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica si è dimostrata maggiore quando associati al MTX, senza un rilevante aumento degli eventi avversi. La terapia va attentamente monitorata, sia per valutarne l'efficacia (almeno a 12 e a 24 settimane), sia per la gestione dei possibili effetti collaterali.

Segnaliamo inoltre che, recentemente, è entrato a far parte dell'armamentario reumatologico un nuovo gruppo di farmaci, JAK inibitori, definiti "*small molecules*"; tra questi il Baricitinib e Tofacitinib, somministrati per via orale, in monoterapia o in associazione al metotressato, hanno l'indicazione, per il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, ad uno o più farmaci anti reumatici modificanti la malattia.

4.2 LA TERAPIA DELL'ARTRITE PSORIASICA

Il trattamento comprende il medesimo "armamentario" terapeutico dell'AR, con un'efficacia mediamente maggiore dei FANS/COXIB sul dolore ma non sulla flogosi articolare e un'efficacia lievemente minore dei DMARDs nel controllo della malattia. Si ricorda che l'uso di glucorticoidi per via intrarticolare è raccomandato in forme localizzate oligo-mono articolari, entesite, dattilite e come terapia aggiuntiva in presenza di sinovite resistente al trattamento sistemico. Obiettivo della terapia è la remissione clinica e la normalizzazione dello stato funzionale o, almeno, il raggiungimento di uno stato di *Minimal Disease Activity* e la mancata progressione radiologica della malattia⁹.

Tra i DMARDs più utilizzati:

- Methotrexate;
- Leflunomide.

Più raramente vengono si ricorre all'uso di:

- Sulfasalazina;
- Ciclosporina A: in grado di inibire l'azione linfocitaria, utilizzata al dosaggio di 2.5 mg/Kg/die per via orale, aumentando progressivamente fino a 5 mg/Kg/die, efficace anche in caso di coinvolgimento cutaneo clinicamente rilevante; richiede controllo di valori pressori, emocromo, indici di funzione epatica e renale.

Nell'APs gli anti-TNFalfa hanno dati risultati particolarmente interessanti, ancor più brillanti in caso di coinvolgimento assiale (spondiloartrite).

Relativamente alla APs, per la scelta della terapia, è conveniente distinguere la modalità di presentazione. Infatti, l'artrite risponde in modo diverso ai DMARDs rispetto alla spondilite o all'entesite. In ogni caso nella decisione terapeutica sarà necessario prendere in considerazione i seguenti elementi: grado di attività, gravità della malattia, presenza di fattori prognostici negativi (numero di articolazioni dolenti o tumefatte all'esordio, numero di articolazioni danneggiate con funzione compromessa, segnale *power-doppler* presente/persistente, erosioni all'esordio oppure aspetti appositivi/osteoproduttivi, dattilite, indici di flogosi elevati all'esordio) e la risposta ottenuta dalla terapia tradizionale

In Italia i farmaci biotecnologici attualmente disponibili per il trattamento dell'APs sono riconducibili a tre categorie: anti-TNF alfa (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab e Certolizumab); anti-IL12/IL-23 (Ustekinumab); anti-IL 17 (Secukinumab).

Tra le nuove "*small molecules*" è stata riconosciuta ad Apremilast, in associazione o meno a metotressato, l'indicazione per il trattamento dell'APs attiva, da moderata a grave, nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti ad una precedente terapia con DMARDs.

L'efficacia della terapia deve essere valutata dopo un congruo periodo di trattamento che, in base all'esperienza clinica e alle principali linee guida, è considerato di almeno 12-24 settimane.

4.3 LA TERAPIA DELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI

Fino all'avvento dei biotecnologici la terapia della spondiloartriti assiali si limitava all'uso di FANS per lunghi periodi di tempo, associati a trattamento fisiochinesi-terapico per migliorare la rigidità articolare. Solo una minoranza dei pazienti, tuttavia, trovavano un giovamento sufficiente da tale terapia.

L'utilizzo dei DMARDs risulta inutile sull'impegno assiale potendo migliorare solo le manifestazioni periferiche della malattia (in modo, peraltro, non del tutto soddisfacente, dal momento che concomitano aspetti entesitici).

Sono candidati alla terapia con farmaci biotecnologici i pazienti nei quali si è registrata una mancata risposta a due cicli di FANS/COXIB per 4-6 settimane al massimo dosaggio tollerato, che presentano malattia attiva, lesioni infiammatorie alle articolazioni sacro-iliache e/o alla colonna vertebrale e/o PCR elevata¹⁰.

I farmaci biotecnologici hanno dimostrato una notevole efficacia sulla sintomatologia dolorosa delle SPA e una dimostrata capacità di ridurre/risolvere l'edema osseo, sia assiale che periferico. L'attuale pratica clinica prevede l'uso in prima linea degli anti-TNF alfa. Gli anti-TNF alfa Adalimumab, Certolizumab, Etanercept e Golimumab sono indicati e rimborsati sia per la SpA radiografiche sia per quelle non-radiografiche, mentre Infliximab solo per le SpA radiografiche.

Recentemente anche per il Secukinumab (anti IL 17) è stata riconosciuta l'indicazione per il trattamento delle SPA attive in adulti con inadeguata risposta alla terapia convenzionale

La risposta ai farmaci biotecnologici deve essere valutata dopo almeno 12 settimane dall'inizio del trattamento.

4.4. I BIOSIMILARI

Con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale simile a un prodotto biotecnologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale

Dal 2015 sono disponibili sul mercato diversi farmaci biosimilari che sono stati approvati sulla base di dati comparativi rispetto al farmaco *originator* dopo dimostrazione di prove di equivalenza in termini di farmacocinetica, efficacia e sicurezza.

5. LA SICUREZZA NEI PAZIENTI CON ARTRITI CRONICHE, TRATTATI CON FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

5.1 CHECK-LIST DEL PAZIENTE DA AVVIARE A FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

Il paziente candidato al trattamento con farmaci immunosoppressori (FI) deve essere sottoposto quanto prima ad uno *screening* per escludere eventuali controindicazioni e per pianificare possibili vaccinazioni. Le proposte di seguito riportate debbono tener conto dei tempi di attesa del risultato e del possibile effetto interferente delle terapie farmacologiche in atto (ad es. gli steroidi):

Valutazione biumorale sistemica: emocromo completo con formula leucocitaria, PCR, ALT, GGT, creatinina, proteine totali con elettroforesi, esame urine con analisi del sedimento;

RX torace;

Valutazione infettivologica: è necessario escludere infezioni in atto e/o latenti, tra cui: TBC, HBV, HCV, HIV. Valutare caso per caso per quanto riguarda VZV e HPV.

Prima dell'inizio di una terapia con FI sono consigliate le seguenti vaccinazioni: anti-influenzale, anti-pneumococcica. In caso di sieropositività, deve essere iniziata terapia specifica per infezione tubercolare e HBV almeno quattro settimane prima dell'inizio della terapia con FI. Si ricorda che sono controindicati i vaccini con microrganismi vivi ma attenuati quando il paziente è già in terapia con FI.

Altre indagini da prendere in considerazione

Utili eventuali altri accertamenti per escludere neoplasie in atto (es. esame clinico-strumentale della mammella sulla base dei fattori di rischio, accurata visita dermatologica, ecc.).

5.2. WARNINGS PER IL FOLLOW-UP

Per quanto riguarda il **follow-up**, una volta iniziata la terapia con FI, si consiglia di:

- effettuare periodicamente la **valutazione infettivologica** (Quantiferon e HBsAg) e il PCR-HPV e/o PAP test nelle donne, a giudizio del medico;
- sospendere la terapia e consultare lo specialista in caso di:
 1. febbre elevata e persistente;
 2. eruzioni cutanee diffuse;
 3. sospetta infezione in atto;
 4. accertamento di neoplasie;
 5. alterazioni significative della crasi ematica (emoglobina <9 g/dl; piastrine <80.000/mmc; granulociti e/o linfociti <1.000/mmc; transaminasi 3 volte superiori al valore normale; eGFR < 30 ml/min;
 6. accertamento di gravidanza;
 7. eventuale intervento chirurgico urgente

6. VACCINI

I pazienti affetti da artriti infiammatorie presentano un deficit immunitario secondario alla patologia autoimmune oltre che all'utilizzo di terapie immunosoppressive. A tale proposito è opportuno valutare caso per caso l'infezione da HPV mentre è mandatorio effettuare esami di screening preventivo per escludere infezioni croniche quali TBC, HBV o HCV, HIV, oltre che effettuare eventuali vaccinazioni allo scopo di ridurre il rischio di infezioni o riacutizzazioni di infezioni latenti (Allegato 1).

In particolare si ricorda che, a seguito dello screening, è raccomandato effettuare vaccinoterapia per HBV e VZV in caso di sieronegatività, mentre, in caso di positività allo screening, la terapia specifica per infezione tubercolare e da HBV dovrà essere iniziata almeno quattro settimane prima dell'inizio della terapia con bDMARDs.

In corso di trattamento con farmaci immunomodulatori è raccomandata una stretta sorveglianza, allo scopo di effettuare un adeguato trattamento in caso di infezioni o re-infezioni.

Inoltre, si precisa che la presenza di infezione da HIV controindica l'uso di qualunque farmaco immunomodulatore, che l'infezione da HCV rende inopportuno l'utilizzo di farmaci anti-TNF alfa e che quella da HBV rende inopportuno l'impiego di rituximab.

Infine, si ricorda che il vaccino anti-pneumococcico e quello anti-influenzale sono proponibili in corso di trattamento con bDMARDs poiché si tratta di vaccini proteici. Al contrario essi non sono indicati in pazienti in trattamento con rituximab (anti-CD20), perché non si assisterebbe ad una congrua risposta anticorpale.

7. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Nel caso di donna in età fertile con artrite attiva-aggressiva con desiderio di gravidanza, la gravidanza andrebbe programmata anche in rapporto alle terapie concomitanti (in particolare MTX e leflunomide) utilizzate in associazione a bDMARDs.

In caso di gravidanza la terapia con anti-TNF alfa (escluso certolizumab) potrebbe essere mantenuta fino al I trimestre di gravidanza, dal momento che il trasporto attivo transplacentare avviene a partire dal II trimestre. Al contrario, l'utilizzo durante l'allattamento dovrebbe essere limitato a causa dell'escrezione di questi farmaci nel latte materno.

In considerazione dei dati di sicurezza in gravidanza e allattamento recentemente pubblicati in letteratura, nella donna in età fertile con desiderio di gravidanza, sarebbe opportuno iniziare la terapia con certolizumab mentre, nel caso di gravidanza già iniziata, è indicato effettuare uno *switch* verso tale farmaco, per il quale è stata dimostrata assenza di passaggio attraverso la placenta e minima secrezione nel latte materno ed è pertanto considerato sicuro¹¹⁻¹⁴.

Per quanto riguarda i farmaci biotecnologici non anti-TNF alfa al momento non vi sono sufficienti informazioni circa il loro effetto a lungo termine sul sistema immunitario del bambino, per cui ne è consigliata la sospensione prima del concepimento. Ciò va tenuto in particolare considerazione nel caso di rituximab, a causa del suo potenziale rischio di immuno-deficit con deplezione B-cellulare protratta nel bambino¹⁵.

8. REFERENZE

1. Aletaha D et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–88.
2. Taylor et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arth & Rheum* 2006;54(8):2665-73.
3. <http://basdai.com/BASDAI.php>
4. Machado P1, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
5. Schoels MM et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016;75:811–818.
6. Sieper J et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784–788.
7. Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83
8. Smolen J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-180:1–18.
9. Coates LC, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2017; 56 (8): 1251-53.
10. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–14.
11. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May; 1317:32-8.
12. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810.
13. Mariette X et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 0:1-6.
14. Clowse M EB et al. Minimal no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1890-96.
15. Das G, Damotte V, Gelfand JM et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review and a mcase series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e453
16. Baddley JW et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble

immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). Clin Microbiol Infect 2018. Doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.025.

17. Winthrop KL et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Clin Microbiol Infect 2018. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.

18. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). Clin Microbiol Infect 2018. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.003.

19. Andrisani G, Armuzzi A, Marzo M, et al. What is the best way to manage screening for infections and vaccination of inflammatory bowel disease patients? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016 Aug 6; 7(3): 387–396.

Allegato 1

Screening e vaccinazioni prima di iniziare terapia con Farmaci Immunosoppressori¹³⁻¹⁶

Infezione	Tests	Screening raccomandato	Vaccini	Note
Tubercolosi	Anamnesi, Rx torace, QFT-G	SI (prima, annualmente, e poi fino a 12 mesi dopo l'avvio del biologico)	NO	In caso di infezione latente, iniziare i FI dopo almeno quattro settimane (o, se possibile, dopo due mesi) di terapia antitubercolare.
S. Pneumonia		NO	SI	Quando possibile la somministrazione deve avvenire due settimane prima dell'inizio della terapia con FI
HBV	HBsAg, anti HBc, anti HBs.	SI	SI (HBsAg negativo e anti HBsAg <10 UI/ml)	Se HBsAg risulta positivo, quantificare la viremia HBV-DNA (titolo e sierotipo). La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti al momento della diagnosi. In presenza di infezione HBV, avviare a trattamento specifico.
HCV	Anti HCV	SI	NO	Se positivo, quantificare HCV RNA (titolo e genotipo) e avviare a trattamento specifico
HIV	Anti HIV	SI	NO	
HPV	PCR-HPV HPV-test e/o	SI	SI	Test in occasione della visita ginecologica
VZV	Anti VZV	SI [valutare per singolo caso, con particolare attenzione ai pazienti candidati ai farmaci JAK-inibitori]	SI	
Influenza		NO	SI	Somministrazione annuale

Legenda: FI = Farmaco Immunosoppressore: anti TNF o cDMARDs

Allegato 2

Sinossi per la Pratica Clinica del Medico di Medicina Generale

Introduzione

Le Artriti Croniche costituiscono un vasto gruppo di patologie caratterizzate da impegno infiammatorio cronico articolare, coinvolgente spesso multiple articolazioni, con conseguente grave disabilità e peggioramento della qualità di vita. A questo gruppo appartengono: l'Artrite reumatoide (AR), l'Artrite Psoriasica (APs), nelle sue diverse modalità di presentazione, e le altre Spondiloartriti sieronegative (SPA) (Spondilite Anchilosante, Spondiloartrite associata a malattie infiammatorie croniche intestinali, Spondiloartriti reattive e Spondiloartriti indifferenziate).

Diagnosi

Il medico di Medicina Generale ha un ruolo primario e fondamentale nel riconoscere i segni precoci di malattia in modo da facilitare l'accesso alle cure in tempi rapidi.

Nella diagnosi delle artriti infiammatorie croniche è necessario tener conto dei seguenti elementi:

Valutazioni / Esami di I° livello:

- anamnesi "generale", anamnesi "reumatologica" e anamnesi "farmacologica";
- esame obiettivo articolare: numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, deformità;
- esame obiettivo generale;
- esami di laboratorio: a) esami ematici comprensivi di indici di flogosi (PCR), emocromo, proteine totali con elettroforesi, creatinina, transaminasi, uricemia, fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (APCA); b) esami di base per comorbidità e prescrivibilità/tolleranza ai farmaci;

Esami di II° livello:

- anticorpi anti-nucleo (ANA, per diagnosi differenziale e monitoraggio in corso di trattamento con anti-TNF alfa);
- radiografie dei distretti interessati, soprattutto mani-polsi e piedi;
- ecografie articolari con *power-doppler* (in grado di documentare processi infiammatori attivi in fase precoce) o RMN;
- eventuali esami di screening per rischio oncologico.

RED FLAGS (campanelli d'allarme per l'invio allo specialista reumatologo)

Artrite Reumatoide

- tumefazione a carico di 3 o più articolazioni, persistente da più di 6-12 settimane
- dolore a livello di polsi e di piccole articolazioni di mani e piedi (MCF, IFP, MTF), valutato con la "manovra della gronda" (Squeeze test)
- rigidità al risveglio superiore a 30 minuti

Artrite Psoriasica

- Storia personale o familiare di psoriasi;

- Artralgie o rigidità mattutina; entesopatia; lombalgia di tipo infiammatorio;
- Tumefazione articolare o dita a “salsicciotto” ;
- Onicopatia

Spondiloartriti Assiali

Dolore al rachide lombare di tipo infiammatorio :

6. Età di insorgenza <45 anni;
7. Esordio subdolo;
8. Migliora con il movimento;
9. Non migliora/peggiora con il riposo;
10. Dolore notturno con miglioramento al risveglio.

Valutare inoltre la concomitante presenza di sintomatologia compatibile con malattia infiammatoria intestinale, infezione batterica intestinale o genito-urinaria.

WARNINGS (*campanelli d'allarme per l'invio allo specialista reumatologo*)

E' necessario sospendere la terapia e consultare lo specialista in caso di:

- febbre elevata e persistente;
- eruzioni cutanee diffuse;
- sospetta infezione in atto;
- accertamento di neoplasie;
- alterazioni significative della crasi ematica (emoglobina <9 g/dl; piastrine <80.000/mmc; granulociti e/o linfociti <1.000 mmc; transaminasi 3 volte superiori al valore normale; eGFR < 30 ml/min;
- accertamento di gravidanza;
- eventuale intervento chirurgico urgente