

Raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti TNF- α in pazienti con spondilite anchilosante

Recommendations for starting anti TNF- α in patients with ankylosing spondylitis

I. Olivieri, C. Salvarani¹, F. Cantini², L. Punzi³, M. Matucci Cerinic⁴

Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata, Ospedale San Carlo di Potenza ed Ospedale Madonna delle Grazie di Matera;

¹Unità Operativa di Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia;

²Unità di Reumatologia, Ospedale di Prato; ³Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università degli Studi, Padova;

⁴Servizio di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Careggi, Firenze

La spondilite anchilosante è la malattia più rappresentativa del gruppo delle spondiloartriti. Di esso fanno parte anche l'artrite reattiva, l'artrite psoriasica, l'artrite associata alla colite ulcerosa ed alla malattia di Crohn e forme che non rientrando in nessuna delle categorie precedenti sono dette indifferenziate (1). Si tratta di malattie molto frequenti che complessivamente colpiscono l-2% della popolazione (2).

La spondilite anchilosante inizia di solito nella seconda e terza decade di vita ed è più frequente nel sesso maschile. In molti casi la malattia è progressiva ed è causa di un grado di disabilità non inferiore a quello provocato dall'artrite reumatoide (3). Gli scopi della terapia della spondilite anchilosante sono: ridurre l'intensità del dolore e della rigidità, migliorare la funzione, contrastare la progressione del danno radiologico e prevenire la disabilità. Sin a poco tempo fa la terapia della spondilite anchilosante consisteva nella somministrazione di farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) e nel programma di riabilitazione. I FANS sono efficaci nel controllo del dolore e della rigidità e consentono anche di ottenere un miglioramento della funzione. Non vi sono FANS più efficaci di altri essendo la risposta terapeutica individuale. Spesso è necessario provare più di un farmaco a dosi piene prima di individuare il più efficace e meglio tollerato dal singolo paziente. Uno studio recente eseguito in Francia ha dimostrato che anche i coxibs possono aver un ruolo nella terapia della spondili-

te anchilosante (4). Il celecoxib alla dose di 200 mg/die è risultato essere tanto efficace quanto 200 mg/die di ketoprofene nel controllo del dolore in un periodo di 6 settimane. Entrambi i farmaci sono stati superiori al placebo. Il celecoxib ha mostrato una tolleranza gastrointestinale superiore al ketoprofene e pari al placebo. Non essendo stata dimostrata alcuna azione dei FANS nei confronti della progressione del danno radiologico la somministrazione intermittente, nei periodi di attività, è preferita a quella continuativa. La prosecuzione dello studio francese sul celecoxib ha, però, documentato che i pazienti che hanno assunto il farmaco continuativamente per due anni hanno presentato una minore evoluzione del danno radiologico rispetto a quelli che, nello stesso periodo, l'hanno assunto occasionalmente ed al bisogno (5).

In ogni caso soltanto un minoranza di pazienti con spondilite anchilosante è trattata efficacemente con i FANS. La maggior parte non ha una risposta soddisfacente e necessita di altre terapie.

A differenza dell'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante non ha farmaci DC-ART (disease controlling anti-rheumatic treatment), in grado, cioè, di modificare l'evoluzione della malattia (6). Il DC-ART più studiato è la sulfasalazina (7). Due studi recenti, condotti su un largo numero di pazienti, hanno dimostrato che il farmaco può avere qualche effetto sulle manifestazioni periferiche della spondilite anchilosante ma è del tutto inefficace sull'interessamento assiale (8, 9).

Molte speranze per un migliore terapia della spondilite anchilosante vengono dai farmaci anti tumor necrosis factor α (anti-TNF α), infliximab ed etanercept. Studi in aperto (10-15) e controllati (16-19) hanno documentato l'efficacia di tali farmaci sulla sintomatologia dolorosa della spondilite an-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Ignazio Olivieri

Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata

Ospedale San Carlo, Contrada Macchia Romana, 85100 Potenza

E-mail: ignazioolivieri@tiscalinet.it

chilosante. Inoltre la loro capacità di ridurre l'intensità dell'edema osseo, sia a livello assiale che periferico, suggerisce che essi possano avere un ruolo di DC-ART nella spondilite anchilosante (10, 13, 20). Nel 2002 l'infliximab è stato autorizzato per la terapia della spondilite anchilosante nel nostro paese. Successivamente, nel corso del 2003, altri paesi europei ed il Messico hanno approvato l'indicazione. La terapia con anti-TNF α della spondilite anchilosante costituisce una tale realtà che tutti i pazienti con spondilite anchilosante non controllata sufficientemente dai FANS dovrebbero passare a tale terapia saltando la tappa della sulfasalazina. Purtroppo i costi elevati della terapia e qualche incertezza sugli effetti collaterali a lungo termine inducono a somministrare gli anti-TNF α ai pazienti con il rapporto rischi/benefici più soddisfacente. Recentemente sono stati proposti due insiemi di raccomandazioni per l'identificazione dei pazienti affetti da spondilite anchilosante da trattare con i farmaci anti-TNF α : le raccomandazioni del gruppo di studio ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) (21) e quelle dello SpondyloArthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) (22). Il gruppo di studio ASAS, costituito da esperti di spondiloartriti di diversa nazionalità, ha lavorato negli ultimi anni su vari aspetti della spondilite anchilosante. Ha proposto un set di parametri di outcome da utilizzare in tutti i trial sulla spondilite anchilosante (23, 24) e alcuni criteri per stabilire il miglioramento nella malattia (25). Nella costruzione delle raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti-TNF α il gruppo si è basato sul metodo dell'opinione dell'esperto (21, 26). Trentadue dei 62 membri del gruppo hanno preso parte ad un studio Delphi via internet in tre turni (26). Nel primo ciascun partecipante doveva elencare i caratteri clinici, radiologici più importanti dei pazienti con spondilite da sottoporre a terapia con anti-TNF α . Centocinquantuno caratteri sono stati proposti per l'interessamento assiale isolato, 128 per l'artrite periferica e 99 per l'entesite. Tutti i caratteri sono stati suddivisi in domini. Nel secondo turno i partecipanti hanno scelto i domini più importanti per le tre presentazioni della spondilite anchilosante: assiale, articolare periferica ed entesitica periferica. Nel terzo turno sono stati scelti gli strumenti ed i cut off di ciascun dominio. Nel quarto ed ultimo turno è stato scelto un indice composito per le tre presentazioni che è riportato nella tabella I. Sulla base dei risultati dello studio Delphi e di altri due questionari inviati successivamente ai membri, e di una lunga discussione avvenuta durante un mee-

ting tenutosi a Berlino il 24 ed il 25 Gennaio 2003, il gruppo ha proposto le proprie raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti-TNF α nei pazienti con spondilite anchilosante (21).

Secondo tali raccomandazioni i pazienti da trattare devono:

1. Rispondere ai criteri di New York modificati per la spondilite anchilosante;
2. Avere una malattia attiva da almeno 4 settimane con un BASDAI di almeno 4 (0-10) e con il parere positivo di un esperto sulla necessità di iniziare la terapia con anti-TNF α ;
3. Non aver risposto ad almeno due tentativi adeguati di terapia antiflogistica non steroidea con due differenti farmaci;
4. Non aver risposto sia ai FANS che alla sulfasa-

Tabella I - Risultati dello studio Delphi del gruppo ASAS (26).

<p>1. In un paziente affetto da spondilite anchilosante con solo interessamento assiale la terapia con anti-TNFα dovrebbe essere iniziata se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La malattia non risponde ai FANS <p>e se sono presenti almeno tre delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giudizio globale del paziente ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm] - Dolore infiammatorio ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm] - Compromissione funzionale (BASFI) ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm] - VES > 28 mm/l ora o PCR aumentata
<p>2. In un paziente affetto da spondilite anchilosante con artrite periferica la terapia con anti-TNFα dovrebbe essere iniziata se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'artrite periferica non risponde ai FANS <p>e se è</p> <ul style="list-style-type: none"> - tumefatta almeno una articolazione <p>e se sono presenti almeno tre delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giudizio globale del paziente ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm] - Almeno tre articolazioni dolenti - Compromissione funzionale (BASFI) ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm] - VES > 28 mm/l ora o PCR aumentata
<p>3. In un paziente affetto da spondilite anchilosante con entesite periferica la terapia con anti-TNFα dovrebbe essere iniziata in presenza di tutte e cinque le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'entesite periferica non risponde ai FANS - Giudizio globale del paziente ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm] - Dolore all'entesi ≥ 2 (Scala Likert) - Compromissione funzionale (BASFI) ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm] - Refrattarietà alla terapia locale con steroidi (≥ 2 infiltrazioni)

- lazina in caso di interessamento articolare periferico;
5. Non aver risposto alle infiltrazioni locali di steroidi in caso di interessamento di entesi periferiche;
 6. Non avere controindicazioni alla terapia con farmaci anti-TNF α .

I criteri SPARCC sono stati ottenuti, invece, con il metodo dell'evidenza (22). Gli autori hanno prima preso in considerazione gli studi controllati, randomizzati contro placebo (livello A di evidenza) su sui farmaci anti TNF α nelle spondiloartriti e successivamente quelli non randomizzati (livello B di evidenza). Sui punti carenti in letteratura le raccomandazioni si sono basate sul consenso raggiunto fra i membri SPARCC (livello C di evidenza). Le raccomandazioni così ottenute sono state sottoposte alla Therapeutics Committee of the Canadian Rheumatology Association (CRA) che le ha fatte proprie. Secondo tali raccomandazioni etanercept and infliximab sono indicati per il controllo dei segni e dei sintomi della spondiloartrite in fase di moderata o marcata attività che non hanno risposto, in un periodo di osservazione di tre mesi, ad almeno due FANS somministrati a dosi piene. Le evidenze sperimentali di livello A suggeriscono il loro uso in monoterapia per almeno un anno. I FANS possono essere somministrati contemporaneamente ai farmaci anti-TNF α come anche il methotrexate e la sulfasalazina, per i quali vi è evidenza scientifica solo per il controllo delle manifestazioni periferiche. Attualmente non vi sono dati a favore o a sfavore dell'opportunità della somministrazione contemporanea del methotrexate. Le dosi consigliate sono: per l'infliximab 5 mg/kg al tempo 0, dopo 2 e 6 settimane e successivamente ogni 8 settimane; per l'etanercept 25 mg due volte alla settimana.

Sebbene ottenuti con metodi diversi le raccomandazioni ASAS e SPARCC per l'inizio della terapia farmaci anti-TNF α sono simili e possono costituire un punto di riferimento anche per i reumatologi del nostro Paese, che, non dimentichiamolo, è stato il primo al mondo ad autorizzare la terapia con infliximab nella spondilite anchilosante.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum in spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 107-13.
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwilet M, Distler A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58-67.
3. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database. *German Collaborative Arthritis Centers. J Rheumatol* 2000; 27: 613-22.
4. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. A six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-5.
5. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Inhibition of radiographic progression in ankylosing spondylitis by continuous use of NSAIDs. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (Suppl): S233.
6. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 737-51.
7. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis: *J Rheumatol* 1990; 17: 1482-6.
8. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized, multicentre, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-7.
9. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.
10. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1605-14.
11. Maksymovich WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002; 29: 959-65.
12. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespesailles E, et al. Efficacy of infliximab in severe refractory ankylosing spondylitis (AS): results of a 6 month follow-up open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1280-5.
13. Marzo-Ortega M, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-7.
14. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Treatment of patients with severe ankylosing spondylitis with infliximab – a one year follow-up. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2936-7.
15. Kruithof E, van der Bosch F, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody,

- in patients with active spondyloarthritis: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 207-12.
16. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
 17. Van der Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herseens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) versus placebo in active spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
 18. Gorman J, Sack KE, Davis JC JR. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
 19. Brandt J, Kariouzov A, Listing J, et al. Six month results of a German double-blind controlled, phase III clinical trial of etanercept in active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-75.
 20. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwail M, Listing J, et al. Improvement of spinal inflammation in ankylosing spondylitis (AS) by infliximab therapy as assessed by magnetic resonance imaging (MRI) using a novel evaluated spinal scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1126-36.
 21. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-24.
 22. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor- α directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1356-63.
 23. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core set for endpoints in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2225-9.
 24. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. *J Rheumatol* 1999; 26: 951-4.
 25. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876-86.
 26. Pham T, van der Heijde D, Calin A, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N, et al. Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS Group. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 812-6.