

# Raccomandazioni per il corretto uso degli agenti biologici bloccanti il TNF $\alpha$ nel trattamento dell'artrite psoriasica

## *Recommendations for the appropriate use of anti-TNF $\alpha$ therapy in patients with psoriatic arthritis*

C. Salvarani<sup>1</sup>, I. Olivieri<sup>2</sup>, F. Cantini<sup>3</sup>, A. Marchesoni<sup>4</sup>, L. Punzi<sup>5</sup>, R. Scarpa<sup>6</sup>, M. Maticci Cerinic<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale di Reggio Emilia; <sup>2</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale di Potenza;

<sup>3</sup>Unità di Reumatologia, Ospedale di Prato; <sup>4</sup>Unità di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano;

<sup>5</sup>Cattedra e Unità di Reumatologia, Università degli Studi, Padova; <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli; <sup>7</sup>Servizio di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Careggi, Firenze

L'artrite psoriasica (AP) è sempre stata considerata una malattia più lieve dell'artrite reumatoide (AR) e ad evoluzione non invalidante. Studi recenti hanno invece dimostrato che circa il 40% dei pazienti ha una malattia erosiva con sviluppo di deformità (1, 2). Similmente all'AR, una terapia aggressiva con uno o più farmaci di fondo nelle fasi iniziali potrebbe ostacolare la progressione del danno articolare. Inoltre, diversamente dall'AR, la AP può interessare anche lo scheletro assiale dove può dare limitazione funzionale e deformità simili a quelle della spondilite anchilosante (SA).

Il trattamento iniziale dell'AP prevede l'uso dei farmaci anti-infiammatori nonsteroidi (FANS) e delle infiltrazioni locali di steroidi. I farmaci di fondo sono riservati alle forme resistenti e destruenti.

Methotrexate (MTX), sulfasalazina (SSZ) e ciclosporina (CsA) sono i farmaci di fondo più frequentemente utilizzati, anche se non vi sono studi controllati che abbiano dimostrato la loro capacità di bloccare l'evoluzione erosiva dell'artrite periferica (3-8). Per quanto riguarda l'interessamento assiale tali farmaci non sono in grado di controllare i sintomi quali dolore e rigidità mattutina (5).

Recentemente una nuova classe di farmaci, in grado di bloccare il tumor necrosis factor TNF (anti-TNF), si è dimostrata efficace nel rallentare l'evoluzione erosiva nella AR e nel controllare i sintomi della SA (9, 10).

## EPIDEMIOLOGIA, DISABILITÀ E IMPATTO SOCIO-ECONOMICO

L'AP è fra i reumatismi infiammatori cronici più comuni nel nostro paese. Si valuta che circa il 2-3% della popolazione italiana è affetta da psoriasi. Di questi 1/3 prima o dopo svilupperà manifestazioni reumatologiche associate (11, 12).

Il grado di disabilità provocato dalla AP non è inferiore a quello della AR come dimostrato da un recente studio che ha confrontato la disabilità e la qualità della vita nelle due malattie (13).

Non esistono dati sull'impatto economico della AP nel nostro paese. Un recente studio ha valutato i costi diretti (ricoveri ospedalieri, terapie farmacologiche, visite mediche) della psoriasi e AP negli Stati Uniti (14). L'entità di tali costi nel 1997 è stata di 650 milioni di \$; tale stima però non tiene conto dei costi indiretti che in una patologia invalidante come la AP potrebbero essere di molto superiori a quelli diretti.

## TERAPIA ANTI-TNF NELLA AP

Entrambi i farmaci biologici anti-TNF (etanercept e infliximab), attualmente autorizzati in Italia per la terapia della AR, si sono dimostrati efficaci anche nella AP. Inoltre infliximab e etanercept sono stati recentemente autorizzati per la terapia della SA. Etanercept è il solo anti-TNF approvato ad oggi per il trattamento della AP.

Mease et al. hanno condotto un primo studio randomizzato doppio-cieco, controllato, etanercept (25 mg 2 volte la settimana) verso placebo, della

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Dr. Carlo Salvarani, Unità di Reumatologia,  
Arcispedale S.Maria Nuova, V.le Risorgimento N80  
42100 Reggio Emilia, Italy.  
E-mail: salvarani.carlo@asmn.re.it

durata di 3 mesi in 60 pazienti affetti da AP resistenti ai FANS (15). L'87% dei pazienti trattati con etanercept rispose ai criteri PSARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) e il 73% ai criteri ACR20 (American College of Rheumatology). Nel gruppo trattato con placebo le percentuali erano significativamente inferiori (rispettivamente 23% e 13%). Il 26% dei pazienti trattati con etanercept mostrò un miglioramento della psoriasi del 75% (PASI) verso nessuno nel gruppo con placebo.

Il farmaco fu ben tollerato e nessun paziente fu costretto a sospenderlo.

Lo stesso autore ha recentemente confermato l'efficacia e la tollerabilità di etanercept (25 mg 2 volte la settimana) nella AP in uno studio randomizzato, placebo controllato e multicentrico della durata di 24 settimane che ha arruolato 205 pazienti (16). Al terzo mese il 59% dei pazienti in terapia con etanercept rispondeva ai criteri ACR20, mentre nel gruppo trattato con placebo la percentuale era significativamente inferiore (15%). Tali risultati si mantenevano al sesto mese. In tale studio si è anche valutata l'efficacia dell'etanercept sulla progressione radiologica al dodicesimo mese. Vi era una significativa riduzione della progressione radiologica nei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo placebo (il tasso medio di cambiamento nello score totale di Sharp modificato era di -0,03 unità/anno nei pazienti trattati con etanercept rispetto a +1,00 unità/anno nel gruppo placebo). L'etanercept era ben tollerato con numero e severità degli effetti collaterali simile nei due gruppi. Inoltre l'etanercept confermò anche a 6 mesi la sua efficacia sulla psoriasi cutanea.

I risultati di tale studio hanno indotto nell'agosto 2003 la Food and Drug Administration (FDA) ad includere l'AP nelle indicazioni terapeutiche dell'etanercept in considerazione della sua efficacia sui sintomi clinici e sulla capacità di inibire la progressione radiologica.

Un terzo studio in aperto ha confermato l'efficacia e la tollerabilità di etanercept, 25 mg 2 volte la settimana, nell'AP (17, 18).

Tre studi hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità dell'infliximab nell'AP.

In uno studio placebo-controllato, della durata di 3 mesi, su pazienti affetti da spondiloartriti, dei quali 13 avevano una AP, l'infliximab (5 mg/Kg) si è dimostrato significativamente superiore al placebo già a partire dalla seconda settimana (19). Il miglioramento persisteva per tutta la durata dello studio. Ad eccezione di un paziente in terapia con infliximab che aveva sviluppato la tubercolosi nessun

altro paziente aveva dovuto sospendere la terapia. Antoni et al. hanno trattato in uno studio in aperto della durata di 10 settimane 10 pazienti affetti da AP con infliximab 5 mg/Kg (20). Tutti e 10 i pazienti risposero ai criteri PSARC, ACR20 e ACR50. Il miglioramento si è mantenuto anche nella prosecuzione dello studio a 1 anno. Inoltre il 50% dei pazienti ebbe un miglioramento del 75% dell'indice PASI per la psoriasi. Nessun paziente fu costretto a sospendere il farmaco per effetti collaterali.

Uno studio Italiano della durata di 30 settimane ha valutato efficacia e tollerabilità dell'infliximab 3 mg/Kg in 16 pazienti con AP resistente alla terapia con methotrexate da solo o in combinazione (21). Analogamente agli studi che hanno utilizzato la dose di 5 mg/Kg un miglioramento significativo è stato osservato già alla seconda settimana ed si è mantenuto fino alla fine dello studio. Alla 30ª settimana le percentuali dei pazienti che soddisfacevano gli ACR 20, 50 e 70 erano rispettivamente 64%, 57% e 57%. Il farmaco risultava efficace anche nei tre pazienti con interessamento assiale. Inoltre alla 30ª settimana vi era una riduzione del PASI dell'86%. Due pazienti hanno dovuto sospendere la terapia per reazioni allergiche.

## **LINEE GUIDA PER L'IMPIEGO CLINICO: RAZIONALE E FINALITÀ**

Sulla base di questi risultati la Società Italiana di Reumatologia ha ritenuto indispensabile elaborare alcune linee guida per l'impiego degli agenti biologici anti-TNF nei pazienti con AP. In particolare sono da ritenere rilevanti i seguenti punti:

- 1) Gli studi eseguiti sino ad oggi hanno dimostrato una indubbia efficacia clinica dei farmaci anti-TNF nella AP tale da giustificare il loro impiego nella terapia di tale malattia.
- 2) Altro punto di rilievo è la provata efficacia dei farmaci anti-TNF nella spondilite anchilosante, malattia che fa parte dello spettro clinico dell'AP.
- 3) A causa dell'elevato costo dei farmaci anti-TNF e dell'elevata prevalenza nella popolazione Italiana dell'AP, tali farmaci non potranno essere somministrati in maniera indiscriminata.
- 4) Altro punto contro un impiego indiscriminato dei farmaci anti-TNF nella AP è la scarsa conoscenza degli effetti collaterali della terapia a lungo termine.
- 5) Va inoltre sottolineato che alcuni pazienti con AP hanno una malattia lieve che può essere tenuta sotto controllo con i soli FANS e/o con le

infiltrazioni locali di steroidi e che altri pazienti rispondono in maniera adeguata ai farmaci di fondo (MTX, SSZ, CsA).

Le finalità dichiarate delle linee guida sono le seguenti:

- 1) Miglioramento della sintomatologia
- 2) Garantire l'accessibilità al trattamento ai pazienti che ne abbiano effettiva necessità sulla base delle attuali conoscenze scientifiche.
- 3) Garantire che il trattamento venga condotto da personale esperto in strutture adeguate.
- 4) Evitare usi impropri tale da causare danno alla salute del paziente e ripercussioni economiche sulla collettività.
- 5) Monitorare l'efficacia clinica e gli eventi avversi in modo uniforme e comparabile.
- 6) Valutare i benefici per il paziente e l'eventuale vantaggio socio-economico in ordine ai seguenti parametri:
  - Prevenzione della disabilità.
  - Riduzione dei ricoveri ospedalieri.
  - Riduzione degli interventi riabilitativi.
  - Prevenzione /riduzione degli interventi chirurgici ortopedici.
  - Riduzione del fabbisogno di altri farmaci.
  - Riduzione della necessità di servizi sociali.
  - Riduzione della necessità di aiuti domestici.
  - Mantenimento e recupero della capacità lavorativa.
- 7) Valutare l'eventuale miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita.

## CRITERI DI INCLUSIONE DEI PAZIENTI

Per essere inclusi in un programma di trattamento con farmaci anti-TNF i pazienti devono soddisfare le seguenti condizioni:

- 1) Artrite infiammatoria associata a psoriasi cutanea. In caso di assenza di psoriasi è sufficiente la presenza della malattia cutanea in un familiare di primo grado. Ci sono 5 forme cliniche di AP:
  - Artrite delle articolazioni interfalangee distali.
  - Artrite mutilante.
  - Poliartrite simmetrica simil-reumatoide.
  - Oligo-artrite asimmetrica.
  - Spondiloartrite.
- 2) Per quanto riguarda l'approccio terapeutico è più utile definire il tipo di interessamento prevalente: A) articolare periferico, B) entesitico periferico e C) assiale.

A. In un paziente con **artrite periferica prevalente** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in caso di:

- Refrattarietà ai FANS (almeno due, alle dosi terapeutiche, per almeno 3 mesi), alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni) e al trattamento con almeno uno dei tre farmaci di fondo più comunemente impiegati nell'AP (methotrexate, ciclosporina, sulfasalazina), somministrati alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi.

+

- $\geq 1$  articolazione tumefatte
- e almeno 2 dei seguenti 4 criteri:
  - Giudizio paziente  $\geq 40$  mm (VAS 100 mm)
  - BASFI  $\geq 40$  mm (VAS 100 mm)
  - $\geq 3$  articolazioni dolenti
  - VES 1° ora  $\geq 28$  mm/I ora o PCR aumentata

B. In un paziente con **entesite periferica prevalente** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in caso di:

- Refrattarietà ai FANS (almeno due alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi) e alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni).
- Entesite dolente alla pressione ( $\geq 2$  su una scala Likert 0-4)
- Giudizio paziente  $\geq 40$  mm (VAS 100 mm)
- BASFI  $\geq 40$  mm (VAS 100 mm).

C. In un paziente con **interessamento assiale (sacroileite e/o spondilite) prevalente** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in accordo alle raccomandazioni recentemente proposte dal gruppo ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) (22, 23, 24):

- Refrattarietà ai FANS (almeno due alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi).
- e almeno 3 dei seguenti 4 criteri:
  - Giudizio del paziente  $\geq 40$  mm (scala visiva analogica di 100 mm).
  - Dolore infiammatorio  $\geq 40$  mm (scala visiva analogica di 100 mm).
  - Compromissione funzionale secondo BASFI  $\geq 40$  mm (scala visiva analogica di 100 mm).
  - VES  $\geq 28$  mm/I ora o PCR aumentata.

## CRITERI DI ESCLUSIONE DEI PAZIENTI

Vanno in ogni caso seguite e rispettate le indicazioni riportate in scheda tecnica, usando in particolare

grande cautela nei pazienti a rischio di infezioni. L'uso di questi farmaci non è al momento consentito in gravidanza per mancanza di studi adeguati. Sono controindicazioni le seguenti condizioni:

- Ipersensibilità nota al farmaco
- Sepsi o gravi fattori di rischio per sepsi
- Infezioni in atto
- Tubercolosi pregressa non adeguatamente trattata
- Neoplasie nel corso degli ultimi 10 anni (esclusi i basaliomi)
- Insufficienza cardiaca classe NYHA 3° o 4°
- Malattie demielinizzanti.

## MONITORAGGIO

I seguenti parametri devono essere raccolti periodicamente:

- Giudizio globale del paziente
- Dolore al rachide (sia notturno che globale nella settimana precedente, entrambi misurati con la VAS) (per i pazienti con prevalente spondilite)
- BASDAI
- BASFI
- Valutazione della mobilità del rachide (test di Schöber, espansibilità toracica, flessione laterale e distanza nuca-muro)
- Numero di articolazioni dolenti
- Numero di articolazioni tumefatte
- Indice entesitico (Maastricht) (25)
- VES e/o PCR

## VALUTAZIONE DI EFFICACIA E CRITERI DI SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

### *Efficacia*

La valutazione di efficacia viene fatta alla 12<sup>a</sup> settimana. Il trattamento è considerato efficace in caso di:

#### A. Artrite periferica:

- Riduzione del 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte e di almeno 3 dei restanti 5 parametri definiti come criteri di risposta clinica dall'American College of Rheumatology (ACR20).
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

#### B. Entesite periferica:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.

- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

#### C. Spondilite e/o sacroileite:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

### *Sospensione per inefficacia*

La sospensione per inefficacia é effettuata dopo 12 settimane di trattamento.

#### A. Artrite periferica:

- Può essere effettuata a giudizio dell'esperto in caso di mancato ottenimento del criterio di risposta.
- È obbligatoria se non vi è risposta all'ACR20.

#### B. Entesite periferica:

- È obbligatoria in caso di mancato ottenimento del criterio di risposta.

#### C. Spondilite e/o sacroileite:

- È obbligatoria in caso di mancato ottenimento del criterio di risposta.

### *Sospensione per tossicità*

La sospensione viene stabilita, senza limiti temporali, in caso di comparsa di una delle seguenti condizioni:

- Ogni evento avverso grave correlato al farmaco
- Insorgenza di neoplasia
- Infezione severa intercorrente (la sospensione può essere temporanea)
- Gravidanza (la sospensione può essere temporanea).

## CENTRI DI TRATTAMENTO ED ESPERTI

Vista la complessità degli atti relative alla terapia con farmaci anti-TNF nell'AP (diagnosi, valutazione dell'attività di malattia, somministrazione del farmaco, monitoraggio terapeutico, gestione degli effetti collaterali) tale terapia dovrà essere eseguita in una struttura accreditata (Clinica Universitaria o Unità Operativa Ospedaliera Complessa di Reumatologia) con specifica competenza specialistica reumatologica.

In tali centri la terapia dovrà essere gestita da esperti con ampia conoscenza della AP e della terapia con farmaci biologici.

La Società Italiana di Reumatologia è pronta a organizzare corsi formativi "ad hoc" per specialisti reumatologi, ad istituire il registro nazionale e ad

indicare esperti qualificati per i nuclei di valutazione e verifica.

## AGGIORNAMENTO DELLE LINEE GUIDA

La Società Italiana di Reumatologia, sulla base dei dati della letteratura e di quelli della sorveglianza nazionale e internazionale, si impegna a rivedere periodicamente le linee guida sull'impiego dei farmaci anti-TNF nel trattamento della AP.

## BIBLIOGRAFIA

- Gladman DD, Schuckett R, Russel ML, Thorne JC, Schacter RK. Psoriatic arthritis (PSA): an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62:127-41.
- Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, Lewandosky K, Russel ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17:809-812.
- Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964; 189:743-7.
- Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veteran Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2013-20.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-29.
- Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Macchioni L, Padula A, Niccoli L, et al. Therapy with cyclosporin in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 36-43.
- Salvarani C, Cantini F, Olivieri I. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S71-S75.
- Salvarani C, Macchioni PL, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2274-82.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor-alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
- Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-52.
- Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Macchioni L, Boiardi L. Psoriatic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 1998; 10: 299-305.
- Salvarani C, Lo Scocco G, Macchioni L, Cremonesi T, Rossi F, Mantovani W, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol* 1995; 22: 1499-1503.
- Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1842-6.
- Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 850-60.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-72.
- Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD. A preliminary study of etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 732-4.
- Yazici Y, Lockshin MD, Erkan D. Etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis: continued efficacy and changing patterns of use after two years. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 115.
- Van den Bosch F, Kruijthof E, Baeten D, Herseens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
- Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 506-12.
- Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Padula A, Niccoli L, et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 541-5.
- 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.
- 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.
- Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci Cerinic M. Raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti TNF $\alpha$  in pazienti con spondilite anchilosante. *Reumatismo* 2003; 55:220-3.
- Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Spoorenberg A, van der Heijde D, van der Tempel H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 127-32.