

# Terapia intra-articolare con infliximab nell'artrite psoriasica: valutazione di efficacia e tollerabilità nel trattamento della monoartrite refrattaria

## *Intra-articular therapy with infliximab in psoriatic arthritis: efficacy and safety in refractory monoarthritis*

S. Bello<sup>1</sup>, C. Bonali<sup>1</sup>, L. Serafino<sup>1</sup>, P. Di Giuseppe<sup>2</sup>, A. Minosi<sup>2</sup>, N. Terlizzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Reumatologia Ospedaliera Policlinico, Bari;

<sup>2</sup>Unità Operativa semplice di Reumatologia, Ospedale Antonio Perrino, Brindisi

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate efficacy and safety of intra-articular therapy (IA) with infliximab (IFX), in patients with psoriatic arthritis (PsA) and refractory monoarthritis.

**Methods:** Four male and 1 female aged from 25 to 71 years and disease duration from 1 to 25 years, affected by PsA (CASPAR criteria) were observed. All patients were treated with immunomodulators (methotrexate, leflunomide, cyclosporin A), 3/5 with concomitant steroids, 4/5 with NSAID's. Only 1 patient were treated with IFX 5 mg/kg IV every 6 weeks. Before the IFX injection an amount of synovial fluid was aspired from the inflamed site and the anti-TNF injection was echographic guided. Patients were evaluated at regular intervals through clinical and echographic examination and retreated in case of flare.

**Results:** At follow-up visit after 7 days, in all patients treated with the first injection was detected total regression of the inflammation and no new inflamed synovial fluid was observed; power doppler examination shows reduction of local vascularization. Two patients experienced full remission after 6 months and only one injection, 1 patient (arthritis of the wrist) was in remission after 2 injections (3 months of interval). In 2 patients with knee arthritis and important synovial hypertrophy good results obtained after the first injection were not maintained afterwards and second injection was ineffective: these patients were evaluated for surgical intervention.

**Conclusions:** Local injections of IFX were safe and well tolerated in all patients. The efficacy in short term was observed in all cases; our supposition is that presence of synovial hypertrophy is cause of worsening.

Reumatismo, 2010; 62(1):46-50

### INTRODUZIONE

Scopo del lavoro è valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia intra-articolare (IA) con infliximab (IFX) in pazienti affetti da artrite psoriasica (AP) e con interessamento monoarticolare refrattario. Il razionale dello studio è costituito dalla ampia dimostrazione in letteratura della presenza del TNF- $\alpha$  nella sinovia infiammata (1-4) e dai risultati incoraggianti riportati dai pochi lavori sull'argomento.

L'efficacia della terapia intra-articolare con IFX è descritta in pazienti affetti da mono/oligoartrite refrattaria in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica e malattia di Behcet. In un lavoro pubblicato nel 2004 venivano studiati 5 pazienti affetti da artrite reumatoide che presentavano da almeno tre mesi, attiva risaccerbazione monoarticolare della malattia, resistente a terapia con DMARDs ed a trattamento locale con corticosteroidi; i pazienti venivano trattati con IFX 100 mg, in due consecutive infiltrazioni intra-articolari a distanza di 24 ore; RMN, valutazione clinica e di laboratorio venivano effettuate per ogni paziente prima e 4 settimane dopo la terapia; 4 di 5 pazienti rispondevano molto bene alla terapia intra-articolare con IFX; il miglioramento clinico e

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Sandro Bello

Via Ferrannini, 27/e - 70125 Bari

E-mail: s.bello1@virgilio.it

di laboratorio associava ad una positiva evoluzione del reperti di RMN e cioè diminuzione del versamento articolare e dell'enhancing del tessuto infiammatorio; non venivano annotate reazioni avverse locali o sistemiche (5).

Schatteman L. et al. riportavano nel 2006 l'esperienza relativa a tre pazienti affetti da spondilite anchilosante e con monoartrite refrattaria a terapia con FANS, sulfasalazina e ripetute infiltrazioni intra-articolari di steroide, sottoposti ad una singola iniezione intraarticolare di 100 mg di IFX in un ginocchio; endpoint primario era di valutare efficacia e sicurezza di IFX per via intra-articolare, in pazienti affetti da spondilite anchilosante e con monoartrite refrattaria; le seguenti variabili venivano valutate prima e 4 settimane dopo la singola dose: misurazione del gonfiore e del dolore nella sede infiammata, conta delle cellule nel liquido sinoviale, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, VES e PCR; in tutti i pazienti veniva inoltre effettuata RMN prima e 4 settimane dopo la terapia; si notava un chiaro miglioramento dei dati clinici, di laboratorio e della RMN; la remissione clinica veniva mantenuta per più di 4 mesi in un paziente e per più di 3 mesi negli altri due; non veniva segnalato nessun importante effetto collaterale (6).

In un recente lavoro italiano efficacia e sicurezza della terapia IA con IFX veniva valutata su un totale di 17 pazienti con monoartrite refrattaria, dei quali 10 affetti da artrite reumatoide e 7 da artrite psoriasica; in 6 pazienti che assumevano un anti-TNF diverso da IFX, tale terapia veniva sospesa 2 settimane prima e ripresa 2 settimane dopo il trattamento intra-articolare; il follow-up eseguito a 2 e 12 settimane documentava un apprezzabile miglioramento nel 90% circa dei casi e la positiva correlazione tra il dato clinico e quello ultrasonografico (7). L'infiltrazione di 100 mg di IFX in ciascun ginocchio si dimostrava rapidamente efficace in un paziente affetto da malattia di Behcet e gonartrite bilaterale resistente a terapia con colchicina, methotrexate e steroide per via sistemica; il veloce miglioramento della sintomatologia articolare associava a marcata riduzione degli indici di flogosi ed alla scomparsa delle lesioni aftosiche e ulcerative a livello oro-genitale; il paziente rimaneva asintomatico per circa 3 mesi; ripresentava quindi gonartrite bilaterale, aftosi bipolare ed innalzamento degli indici di flogosi; veniva quindi ritrattato con lo stesso schema a distanza di 5 mesi dalla prima terapia, riportando notevole beneficio sui sintomi articolari e muco-cutanei (8).

L'uso locale di IFX potrebbe inoltre costituire un risparmio economico nella gestione di questa tipologia di paziente, evitando peraltro al paziente stesso, l'esposizione ai dosaggi più abbondanti del farmaco previsti per via sistemica.

## MATERIALI E METODI

5 consecutivi pazienti affetti da AP, classificati secondo i criteri CASPAR (9) e con interessamento monoarticolare refrattario, venivano arruolati nello studio: si trattava di 4 maschi ed 1 femmina, di età compresa tra 25 e 71 anni e durata di malattia variabile tra 1 e 25 anni. 3 pz presentavano subset di malattia oligoarticolare asimmetrico, 1 pz poliarticolare simmetrico, 1 pz prevalentemente spondilite (10). Tutti assumevano un DMARD (2 methotrexate, 2 ciclosporina A, 1 leflunomide); 3 pazienti assumevano steroide e 4 pazienti assumevano FANS o COXIB; 1 solo paziente era in terapia con IFX alla dose di 5 mg/kg infusa ogni 6 settimane; tutti i pazienti avevano inoltre sperimentato almeno 1 infiltrazione di steroide nella sede articolare refrattaria, che risultava essere un ginocchio in 3 casi, un polso in 1 caso, una vasta borsite del cavo popliteo in 1 caso. I dosaggi di IFX utilizzati ed arbitrariamente decisi, erano di 100 mg in 10 ml di soluzione fisiologica per il ginocchio e di 50 mg in 5 ml per il polso e la borsite poplitea. La tecnica di infiltrazione prevedeva la guida ecografica, la preventiva aspirazione del liquido sinoviale eventualmente presente, l'inoculazione di IFX attraverso un filtro in linea, sterile, non pirogeno e con bassa capacità legante le proteine, oltre al rispetto delle previste norme di igiene e sterilità. I pazienti venivano periodicamente valutati e ritrattati solo in presenza di risaccerbazione della sintomatologia. Prima dell'inizio della terapia IA e nelle varie visite di follow-up, venivano considerati l'esame clinico, il laboratorio e l'esame ecografico.

## RISULTATI

### *Paziente 1*

Giovane donna di 25 anni, durata di malattia 3 anni, subset oligoarticolare asimmetrico, in trattamento con methotrexate 10 mg/sett ed aceclofenac 100 mg/die, presentava al basale franca artrite a carico del ginocchio dx con reperto ecografico di versamento ed iperplasia sinoviale ed alterazione degli indici di flogosi; dopo artrocentesi, si proce-

deva ad infiltrazione di 100 mg di IFX nel ginocchio dx. A distanza di 7 giorni si annotava netto miglioramento clinico, assenza di versamento all'ecografia e normalizzazione degli indici di flogosi. Riacacerbazione artrite interveniva dopo 12 settimane di completo benessere, con versamento ed iperplasia sinoviale all'ecografia ed innalzamento degli indici di flogosi; dopo artrocentesi si procedeva a nuova infiltrazione con 100 mg di IFX nel ginocchio dx. ma l'artrite si ripresentava florida dopo un breve periodo di benessere (4 settimane); la terapia intra-articolare veniva quindi interrotta e la paziente valutata chirurgicamente per eventuale intervento di sinovialectomia.

### **Paziente 2**

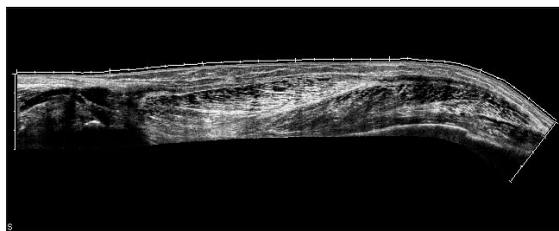
Maschio 58 anni, durata di malattia 21 anni, subset di malattia oligoarticolare asimmetrico, in terapia con methotrexate 10 mg/sett, prednisone 6,25 mg/die e diclofenac 150 mg/die; sede refrattaria alla terapia risultava una vasta borsite del cavo popliteo a sx. Il paziente presentava al tempo 0 tumefazione in regione poplitea sx che rendeva dolorosa ed incompleta la flessione del ginocchio; l'ecografia documentava un vasto versamento esteso fino a 30 cm in basso dal cavo popliteo (Fig. 1); mossi gli indici di flogosi. Si procedeva ad aspirazione di 80 cc circa di liquido ed infiltrazione di 50 mg di IFX nella borsa sierosa. A distanza di 7 giorni si annotava netto miglioramento clinico, assenza di versamento all'ecografia e normalizzazione di VES e PCR. A 12 settimane il paziente si presentava asintomatico, con flessione completa e non dolente; all'esame ecografico era presente una minuta falda di versamento (Fig. 2), gli indici di flogosi apparivano nella norma. Il miglioramento appariva stabilizzato a 24 settimane, con reperti ecografici ed ematochimici immutati rispetto al controllo precedente (\*, #).

### **Paziente 3**

Maschio 67 anni, durata di malattia 1 anno, subset oligoarticolare asimmetrico, in terapia con ciclosporina A 150 mg/die, prednisone 5 mg/die, etoricoxib 60 mg/die, presentava al basale gonartrite sx (Fig. 3) con marcata distensione del recesso sottoquadricipitale all'ecografia e modesto movimento degli indici di flogosi. Si procedeva ad artrocentesi ed infiltrazione di IFX 100 mg nel ginocchio sx. Al controllo dopo 7 giorni l'articolazione appariva asciutta e non dolente e l'esame ecografico escludeva la presenza di versamento; si annotava inoltre la decisa regressione della placca psoriasica sul



**Figura 1** - Reperto ecografico di vasto versamento esteso 30 cm circa in basso dal cavo popliteo sx (paziente 2).



**Figura 2** - Evoluzione del quadro ultrasonografico (paziente 2) dopo singola infiltrazione di IFX 50 mg.



**Figura 3** - Gonartrite sx (paziente 3).



**Figura 4** - Netto miglioramento del quadro obiettivo (paziente 3) dopo terapia IA con IFX 100 mg; si noti la decisa regressione della placca psoriasica sul ginocchio controlaterale.

ginocchio controlaterale e la normalizzazione di VES e PCR (Fig. 4). Alla visita di follow-up a 12 settimane il paziente riferiva totale assenza di sintomatologia; il ginocchio appariva asciutto e non dolente e privo di versamento all'ecografia; nella norma i marcatori della flogosi. A 24 settimane il miglioramento clinico appariva stabilizzato ed immodificati il reperto ecografico ed il laboratorio (@, ^).

#### **Paziente 4**

Maschio 39 anni, durata di malattia 14 anni, subset di malattia prevalentemente spondilico, in trattamento con IFX 5 mg/kg infusi ogni 6 settimane, ciclosporina A 100 mg/die, metilprednisolone 4 mg/die e diclofenac 100 mg/die, presentava gonartrite sx come sede refrattaria alla terapia; l'ecografia documentava versamento ed importante iperplasia sinoviale; alterati gli indici di flogosi. 7 giorni dopo artrocentesi ed infiltrazione di IFX 100 mg nel ginocchio sx, l'articolazione appariva asciutta e non dolente, priva di versamento all'esame ecografico; ribassati gli indici flogosi. Riacutizzazione artritica interveniva dopo 12 settimane circa di completa remissione: il reperto ecografico era di versamento ed iperplasia sinoviale; consensuale l'incremento di VES e PCR. Si procedeva a nuovo intervento di aspirazione ed infiltrazione di IFX 100 mg nel ginocchio sx, a cui faceva seguito, dopo un breve periodo di benessere, una nuova poussé artritica; il riscontro ecografico della persistenza di importante iperplasia sinoviale, motivava l'invio del paziente a valutazione chirurgica per eventuale intervento di sinovialectomia.

#### **Paziente 5**

Maschio 71 anni, durata di malattia 21 anni, subset poliarticolare simmetrico, presentava artrite radio-carpica sx come unica sede refrattaria alla terapia a base di leflunomide 20 mg/die ed analgesici al bisogno; l'esame ecografico mostrava piccola falda di versamento ed ipervascolarizzazione sinoviale al power doppler; mossi gli indici di flogosi. 7 giorni dopo infiltrazione di IFX 50 mg nel polso sx, si annotava un netto miglioramento clinico, unitamente ad una marcata riduzione della vascolarizzazione al power doppler ed alla normalizzazione di VES e PCR. Il paziente veniva successivamente ritrattato nella stessa sede e con il medesimo dosaggio a causa di risacerbazione artritica intervenuta dopo 12 settimane di completa remissione. Alla visita di controllo a 24 settimane il paziente appariva asintomatico, il reperto eco-

grafico in stabile miglioramento e normalizzati i markers della flogosi.

## **DISCUSSIONE**

Tutti i pazienti esaminati a distanza di 7 giorni dalla prima infiltrazione mostravano completa remissione della flogosi nelle sedi interessate e l'esame ecografico escludeva la presenza di versamento; con l'ausilio del power doppler si documentava una marcata riduzione della vascolarizzazione in alcune sedi. In 2 casi (1 gonartrite e 1 borsite poplitea) si otteneva una stabile remissione clinica per oltre 6 mesi dopo una sola infiltrazione; in 1 paziente, affetto da artrite radio-carpica, si otteneva un periodo di remissione clinica di oltre 6 mesi attraverso due infiltrazioni, eseguite a distanza di 3 mesi l'una dall'altra; in 2 pazienti, ambedue affetti da gonartrite con importante iperplasia sinoviale, si otteneva una stabile remissione clinica per 3 mesi dopo la prima infiltrazione, ma l'artrite si ripresentava florida 4 settimane dopo la seconda infiltrazione; la terapia locale veniva quindi interrotta ed i pazienti valutati chirurgicamente per eventuale intervento di sinovialectomia. Nessuna delle complessive 8 infiltrazioni comportava effetti collaterali locali o sistemici né intolleranza da parte dei pazienti.

La dose complessiva di IFX utilizzata IA in 4 dei 5 pazienti (il paziente 4 assumeva IFX anche per via infusiva), è risultata nettamente inferiore a quella ipoteticamente necessaria per via sistemica relativamente al periodo di osservazione; nel paziente 3 ad esempio, una singola infiltrazione di 100 mg nel ginocchio sx, ha indotto una stabile remissione per 6 mesi: una dose complessiva 20 volte superiore sarebbe stata necessaria nello stesso periodo per via sistemica considerando un dosaggio di 5 mg/kg ogni 8 sett. dopo induzione.

In conclusione l'impiego IA di IFX è risultato, nella nostra esperienza, efficace e sicuro; particolarmente degno di nota si è rivelato l'effetto a breve termine in tutti i pazienti, paragonabile a quello dello steroide IA; in 3 di 5 pazienti si è ottenuta una remissione clinica per oltre 6 mesi attraverso una o due infiltrazioni; la presenza di importante iperplasia sinoviale può essere causa di efficacia parziale di questa metodica. L'uso locale di IFX costituisce l'opportunità di evitare al paziente affetto da monoartrite refrattaria, l'esposizione ai dosaggi nettamente più abbondanti del farmaco necessari per via sistemica.

## RIASSUNTO

Abbiamo valutato in questo studio efficacia e sicurezza della terapia intra-articolare con infliximab in pazienti affetti da artrite psoriasica e con interessamento monoarticolare refrattario. La metodica è risultata particolarmente efficace nel breve termine in tutti i pazienti, con effetto simile allo steroide intra-articolare; in 3 di 5 pazienti inoltre una stabile remissione veniva mantenuta per oltre 24 settimane dopo 1 o 2 somministrazioni. Nessuna delle complessive 8 infiltrazioni effettuate comportava effetti collaterali o intolleranza da parte dei pazienti. L'uso locale di IFX potrebbe rappresentare l'opportunità di evitare al paziente affetto da monoartrite refrattaria, l'esposizione ai dosaggi nettamente più abbondanti del farmaco necessari per via sistemica.

**Parole chiave** - Artrite psoriasica, monoartrite refrattaria, infliximab, terapia intra-articolare.

**Key words** - *Psoriatic arthritis, refractory monoarthritis, infliximab, intra-articular therapy.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 305-15.
2. Ridderstad A, Abedi-Valugerdi M, Möller E. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Med* 1991; 23: 219-23.
3. Chu CQ, Field M, Allard S, Abney E, Feldmann M, Maini RN. Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 653-61.
4. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 298-304.
5. Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, Argyropoulou MI, Efremidis S, Drosos AA. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular injections with infliximab: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 102-3.
6. Schattman L, Gyselbrecht L, De Clercq L, Mielants H. Treatment of refractory inflammatory monoarthritis in ankylosing spondylitis by intraarticular injection of infliximab. *J Rheumatol* 2006; 33: 82-5.
7. Conti F, Ceccarelli F, Priori R, Iagnocco A, Signore A, Valesini G. Intra-articular infliximab in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis with monoarthritis resistant to local glucocorticoids. Clinical efficacy extended to patients on systemic anti-tumor necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1787-90.
8. Andonopoulos A.P, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Yiannopoulos G. Intraarticular anti-tumor necrosis factor alpha antibody in recalcitrant arthritis of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (4 Suppl. 30): 557-8.
9. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
10. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.