



PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

! PER UNA VISIONE OTTIMALE,
SI CONSIGLIA DI APRIRE
■ IL FILE CON ADOBE READER.

HIGHLIGHTS DEL CONGRESSO EULAR 2015

PDF INTERATTIVO



**PRIMA
PARTE**



INDICE

→ Highlights dell'edizione 2015 di EULAR	📺	3
→ IL-6 come target terapeutico in reumatologia		6
→ I nuovi farmaci anti-IL-6 in corso di sperimentazione	📺	10
→ Novità dall'EULAR su anti-IL-12/23	📺	12
→ Controllo completo della malattia (CDC)		15
→ Cos'è il Comprehensive Disease Control?		18
→ Lupus, obiettivo arrestare il danno d'organo	📺	20
→ Lupus, belimumab efficace sul danno d'organo per 5 anni	📺	23
→ AR, la risposta al "biologico" si predice grazie agli autoanticorpi	📺	25
→ Spondiloartrite assiale non-radiografica	📺	28
→ Certolizumab nella spondilite assiale non radiografica		30
→ Spondilite anchilosante, conferme per secukinumab		31
→ Sclerosi sistemica e microbiota, c'è un collegamento?		32
→ Malattie senza dignità	📺	34
→ Malattie senza dignità: intervista a Stefano Stisi	f 📺	36
→ La partecipazione di ANMAR a EULAR 2015		39
→ Nasce "malati reumatici in rete"		41
→ Artrite psoriasica, farmaci anti-TNF riducono la perdita di capacità lavorativa		42



HIGHLIGHTS DELL'EDIZIONE 2015 DI EULAR

Si è svolta a Roma l'edizione annuale 2015 del meeting EULAR, l'organismo europeo che rappresenta le società scientifiche nazionali di reumatologia e le associazioni di pazienti che soffrono di malattie reumatiche.

Il congresso rappresenta uno degli appuntamenti imperdibili della reumatologia europea e mondiale nel quale esponenti prestigiosi di questa disciplina hanno fatto il punto sulle conoscenze relative allo spettro delle patologie reumatiche dal punto di vista epidemiologico, clinico-diagnostico e terapeutico.

Durante il congresso, abbiamo rivolto alcune domande sull'evento al professor **Maurizio Cutolo**, Ordinario di reumatologia all'Università di Genova e Presidente EULAR.

Professor Cutolo, può darci qualche dato preliminare sulla partecipazione e il numero di contributi scientifici?

La partecipazione è superiore a 14.000 reumatologi, un dato significativo visti i tempi di crisi economica che corrono e che limitano, per le aziende, le possibilità di investimento in un congresso di portata non solo europea come il nostro! A ciò si aggiunga, con nostra grande soddisfazione, il raggiungimento del record assoluto, nella storia dei congressi EULAR fin qui organizzati, del numero di contributi scientifici ricevuti, quantificabile in ben 4323 abstract, con un tasso di accettazione totale pari all'83%!

Inoltre, se facciamo un raffronto, in termini di qualità dei contributi scientifici, tra quelli pervenuti dal 2010, anno in cui si è tenuto il primo congresso EULAR a Roma, ad oggi, siamo passati da un 14% di abstract ad elevato score qualitativo (1-2 su una scala di valutazione compresa tra 1 e 5) al 44% del 2015.

Ciò, come ho detto, è motivo di grossa soddisfazione, data la rilevanza non solo europea ma mondiale del congresso: sono più di 120 le nazioni rappresentate in questa edizione e, quest'anno, abbiamo registrato la partecipazione di 1000 reumatologi USA e di 600 reumatologi giapponesi.

Altro motivo di soddisfazione deriva dal contributo scientifico apportato dagli Italiani in questa edizione del congresso: gli Italiani sono risultati primi, con un numero di contributi scientifici di elevato livello qualitativo, abbondantemente superiore alla media.

Quali sono i temi principali discussi in questa edizione?

Anche quest'anno tutte le tematiche relative alle malattie reumatiche sono ben rappresentate, con un'attenzione sia alle patologie più note che a quelle rare o orfane di trattamento, sia dell'adulto che del bambino. Su queste ultime, in particolare, si sta concentrando l'attenzione della ricerca farmaceutica grazie



Professor Maurizio Cutolo

GUARDA L'INTERVISTA

alla sperimentazione clinica di molecole che non hanno avuto un grande successo nella cura delle malattie principali mentre stanno vivendo una seconda primavera se utilizzate in alcune patologie rare oppure orfane di trattamento. Molte presentazioni trattano aspetti inediti della diagnosi precoce mediante l'impiego di tecniche sicure e non invasive come l'ultrasonografia e la capillaroscopia. A tal riguardo, occorre ricordare come la reumatologia europea sia leader nell'imaging a scopo diagnostico e come i primi studi, le maggiori scuole, i maggiori corsi mondiali sull'impiego di queste tecniche siano stati condotti tutti in Europa. Si parla di nuovi farmaci biologici per l'artrite reumatoide, la spondiloartrite assiale e l'artrite psoriasica, quest'ultima oggetto di crescente attenzione da parte sia dei dermatologi che dei reumatologi.

Spazio di discussione viene dato anche quest'anno al tema dei farmaci biosimilari, ovvero di quei farmaci simili alle molecole di riferimento in scadenza di brevetto, introdotti in commercio dopo superamento di un processo regolatorio noto come "esercizio di comparabilità", un insieme di prove clinico-fisiche, pre-cliniche e cliniche che mette a confronto le caratteristiche del farmaco di riferimento con quello del farmaco di cui si richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Queste molecole hanno il vantaggio di costare meno, pur avendo le stesse caratteristiche delle molecole di riferimento e, pertanto, possono essere





impiegate sia in quei Paesi che non hanno ampi budget di spesa che nei Paesi dove si vuole diversificare e trattare più malati possibili.

La persistenza di problemi relativi allo switch terapeutico biologico-biosimilare, all'estrapolazione terapeutica (estensione impiego biosimilari per indicazioni farmaco biologico di riferimento non documentate da trial clinici di fase III comparativi con il biosimilare) e alla safety a lungo termine, ha sollecitato la messa a punto di un position paper congiunto EULAR-PARE sui biosimilari, di cui sono stato relatore in una sessione del congresso.

Un altro argomento dibattuto al congresso, sempre più correlato ad altri campi, come l'oncologia, è quello dell'epigenetica, la branca della genetica che studia tutte le modificazioni che variano l'espressione genica (RNA, istoni, metilazioni) – attivandola o inibendola - pur non alterando la sequenza del DNA. Sono sempre più numerosi gli studi che mostrano come ormoni, sostanze chimiche, alimentari o ambientali, sostanze cancerogene del fumo, siano in grado di modulare questi prodotti dell'epigenetica, che sono parte genetica non codificante ma in grado di regolare l'espressione di geni codificanti. Se ne deduce che stili di vita "scorretti" possono attivare, tramite meccanismi epigenetici, l'espressione di geni "cattivi" mentre stili di vita "sani" possono fare il contrario.

La comprensione dei meccanismi epigenetici, dunque, potrebbe rendere conto del perchè, ad esempio, una malattia cronica come l'epatite C possa evolvere o meno in carcinoma del fegato.

In una sessione, da me moderata, dal titolo: "Dall'infiammazione cronica al cancro", ho ricordato come, grazie all'ausilio dell'epigenetica e di marcatori specifici, quali i micro-RNA, sia possibile predire, la possibilità che una mastite o una prostatite possano degenerare, rispettivamente, in cancro della mammella o della prostata, cosa che avviene nel 15-20% dei casi.

Ci sono novità dal punto di vista organizzativo rispetto ai congressi tenuti negli anni precedenti?

Come da statuto, ogni 3 anni il congresso EULAR ospita al suo interno sessioni di reumatologia pediatrica a cura della Società Europea di Reumatologia Pediatrica (PREs). L'edizione 2015 del congresso EULAR si avvale, pertanto, della partecipazione di centinaia di pediatri e di pediatri reumatologi che, oltre a partecipare alle attività della loro associazione, hanno la possibilità di partecipare anche alle nostre sessioni.

Scorrendo il programma, si nota l'assenza di sessioni plenarie e un'articolazione in più percorsi di approfondimento, alcuni comuni ad altri congressi (abstract e poster presentation), altri, invece, specifici dei meeting EULAR (ad esempio, le sessioni designate dagli acronimi HOT e WIN). Ci aiuta a spiegare meglio le peculiarità specifiche di queste ultime?

Le sessioni designate con gli acronimi HOT (How-to-treat/Manage) e WIN (What is new) sono sessioni di aggiornamento, rispettivamente, sullo stato dell'arte relativo alla terapia e ai grandi argomenti della reumatologia (ad esempio: artrite reumatoide e dieta, lupus e lesioni cutanee). Ogni anno sono tenute dai migliori specialisti sul campo, che cambiano ad ogni edizione del congresso. A tal riguardo mi preme sottolineare come, sia stata recentemente introdotta la possibilità per i partecipanti al congresso che abbiano perso alcune sessioni relative a queste due sezioni, di visionarle in streaming gratuitamente alla fine dei lavori congressuali accedendo al web site dedicato.

Sono previsti pronunciamenti ufficiali EULAR (nuove LG, raccomandazioni) nel corso del congresso?

Sì! Abbiamo presentato nel corso del congresso il nuovo regolamento interno che disciplina le attività di EULAR, un lavoro di aggiornamento costato 2 anni di lavoro.

E sul fronte delle attività educazionali EULAR può dirci qualcosa?

Queste attività vanno benissimo: abbiamo corsi online che sono diventati un classico e che vedono persino Paesi extra-europei come l'India tra i principali fruitori. Abbiamo corsi di durata annuale dal costo accessibile (solo online ab-

biamo avuto 2000 iscritti lo scorso anno). Poi abbiamo corsi online sulle malattie del connettivo, la sclerodermia, la capillaroscopia, gli ultrasuoni, la medicina di laboratorio, il lupus eritematoso sistemico, della durata di 3-4 giorni. A completamento della nostra attività formativa, poi, ricordo anche l'esistenza di un master che consente, soprattutto ai colleghi giovani, di essere a contatto, gomito a gomito, per 3-4 giorni, con i colleghi di maggiore esperienza nel settore.

Alla fine del congresso terminerà il suo mandato biennale come presidente EULAR. È soddisfatto dei risultati raggiunti? Qualche rimpianto?

Sono soddisfattissimo anche se non sono mancante le difficoltà. Siamo riusciti, ad esempio, a rendere possibile la nascita della Federazione delle società turche di Reumatologia, prima divise e a rischio uscita da EULAR. Nel complesso, mi preme sottolineare come i tre pilastri fondativi, che sono l'associazione malati, quella dei paramedici e quella scientifica stiano lavorando benissimo insieme.

Altro grande motivo di soddisfazione personale deriva dall'essere riusciti, ad aprire a Bruxelles un nostro ufficio distaccato presso il Parlamento europeo. Grazie a ciò, abbiamo iniziato un percorso di sensibilizzazione alle malattie reumatiche in seno alle istituzioni europee, organizzando conferenze nelle sedi istituzionali dell'UE con tutti i direttori dei vari comitati e alcuni deputati. Questo lavoro di sensibilizzazione ha cominciato a dare i suoi frutti: adesso, le malattie reumatiche rientrano tra le cinque grandi malattie sulle quali massima è l'attenzione delle istituzioni europee, insieme a cancro, diabete, malattie cardiovascolari e malattie a carico del sistema respiratorio.

Lo considero un grande risultato, perché, fino ad ora, le malattie reumatiche non erano ancora considerate tra le principali malattie che affliggono la popolazione europea, pur essendone afflitte circa 120 milioni di persone.

Nicola Casella

IL-6 COME TARGET TERAPEUTICO IN REUMATOLOGIA

Farmacologia degli inibitori di IL-6

A più di 25 anni dalla clonazione del gene, i dati oggi disponibili sull'interleuchina-6 (IL-6) documentano, tra i numerosi effetti pleiotropici, un ruolo fondamentale della citochina nell'indurre l'infiammazione associata all'artrite reumatoide (AR), sia a livello locale che sistemico. Infatti, è la citochina più abbondante nella sinovia reumatoide.

L'interleuchina-6 (IL-6) è prodotta da numerosi tipi cellulari: monociti-macrofagi (1% del totale delle proteine secrete), cellule stromali, soprattutto fibroblasti e cellule endoteliali.

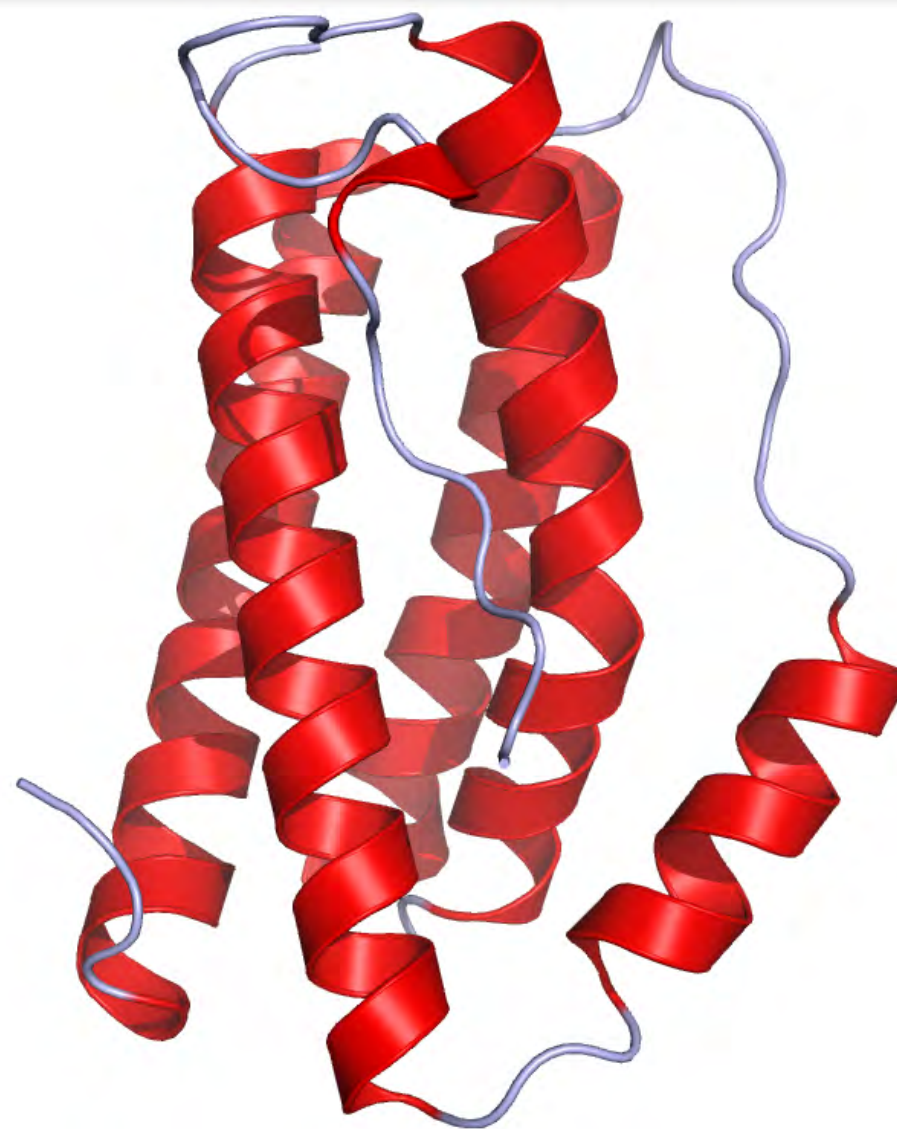
Come per tutte le citochine, le attività biologiche di IL-6 dipendono dalla sua interazione con uno specifico recettore.

IL-6 promuove il reclutamento e l'attivazione delle cellule infiammatorie all'interno della sinovia articolare; a loro volta, queste cellule rilasciano nuova IL-6, stabilendo un circolo vizioso patogenetico. La citochina è inoltre associata a effetti fisiologici diversi che contribuiscono alla patogenesi sistemica dell'AR. Tra questi abbiamo:

- 1) l'attivazione degli osteoclasti, che svolgono un ruolo centrale quali mediatori della distruzione ossea nell'AR e l'inibizione dell'attività degli osteoblasti, essenziali nel processo di formazione ossea;
- 2) la stimolazione della produzione a livello epatico delle proteine di fase acuta associate all'infiammazione sistemica, che includono la proteina C reattiva (PCR), comunemente utilizzata come indicatore dell'infiammazione sistemica nell'AR;
- 3) l'induzione della differenziazione delle cellule B in plasmacellule, con conseguente aumento della produzione di autoanticorpi;
- 4) la stimolazione dell'attivazione e della successiva differenziazione delle cellule T in cellule Th17, che svolgono un ruolo centrale nell'induzione delle lesioni tissutali autoimmuni a discapito delle cellule Treg protettive.

IL-6 è associata a effetti fisiologici diversi che contribuiscono alla patogenesi sistemica dell'AR.

La conoscenza degli effetti biologici di IL-6 è stata alla base per la realizzazione di approcci terapeutici biologicamente efficaci che si sono ora tradotti in terapie approvate e largamente utilizzate.



Razionale e dati di efficacia di tocilizumab

Tre le molecole appartenenti a questa classe: di queste, una sola (tocilizumab) è attualmente approvata per l'uso, in combinazione o senza metotressato (MTX), nell'AR da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ad una precedente terapia con uno o più DMARD o farmaci anti-TNF.

Le altre due, invece, (sarilumab e sirukumab) sono attualmente in fase avanzata di sperimentazione clinica.

Numerose le presentazioni al congresso relative all'impiego del farmaco in oltre sette patologie autoimmuni tra cui la sclerosi sistemica, di cui si parlerà nella seconda parte dello speciale. Focalizzando l'attenzione sull'AR, di particolare

rilievo sono stati i risultati relativi all'impiego di tocilizumab (TCZ) in pazienti con artrite reumatoide precoce (studio U-ACT-EARLY) (1) e in quelli affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica (studio TENDER) (2).

Un simposio ha, invece, focalizzato alcuni aspetti già noti legati all'impiego del farmaco (monoterapia, presenza di comorbidità).

TCZ nell'AR precoce

La ricerca clinica ha dimostrato come un trattamento efficace durante la fase precoce della malattia possa essere in grado di prevenire i danni irreversibili alle articolazioni e la disabilità a lungo termine. Di qui il razionale dello studio

TCZ ha quasi raddoppiato i tassi di remissione sostenuta vs MTX da solo, sia in monoterapia che in associazione con MTX.

U-ACT-EARLY, un trial randomizzato in doppio cieco, controllato vs. placebo, che ha messo a confronto l'efficacia (con particolare riguardo alla remissione sostenuta) e la safety di TCZ e MTX,

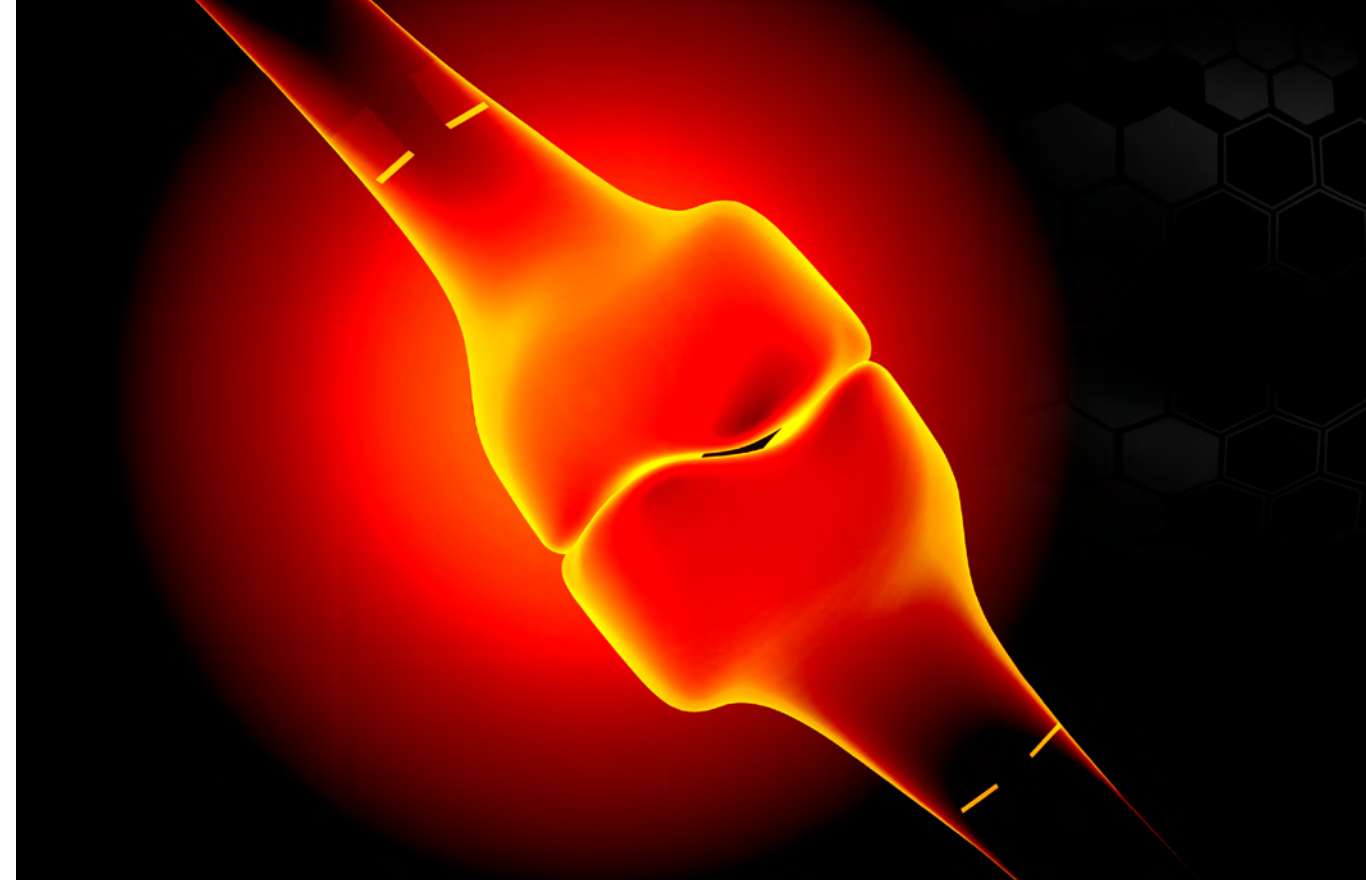
da soli o in combinazione, in pazienti naïve al trattamento con AR all'esordio. Entrando nei dettagli dello studio, i pazienti erano stati randomizzati al trattamento con TCZ (8 mg/kg iv ogni mese) più MTX a periodicità settimanale (po a dosi crescenti), o a TCZ (8 mg/kg iv ogni mese) più placebo, o MTX più placebo.

Nei pazienti che avevano ricevuto la diagnosi meno di un anno prima dell'arruolamento allo studio senza alcuna precedente terapia modificante la malattia all'anamnesi, TCZ ha quasi raddoppiato i tassi di remissione sostenuta (SR) con risultati comparabili come monoterapia e in combinazione. I tassi di SR erano dell'84% per tocilizumab in monoterapia, dell'86% per tocilizumab + metotressato (MTX) e del 44% per MTX in monoterapia. Il tempo mediano alla SR è stato osservato in poco più di due mesi: 9,9 settimane per tocilizumab + MTX e 12,7 settimane per tocilizumab in monoterapia (i risultati di MTX in monoterapia non erano misurabili). Il profilo di sicurezza è stato comparabile con i dati riportati precedentemente.

TCZ nell'artrite idiopatica giovanile sistemica

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) sistemica, denominata in precedenza artrite reumatoide giovanile, è la malattia reumatica più comune dell'infanzia. Viene definita come una artrite persistente per più di 6 settimane e che insorge prima dei 16 anni.

Nonostante i meccanismi patogenetici dell'AIG non siano ancora completamente noti, l'osservazione di una marcata attivazione del sistema immunitario innato e l'assenza di autoanticorpi ha generato l'ipotesi secondo la quale l'AIG potrebbe essere inquadrata come sindrome autoinfiammatoria e l'IL-6 avrebbe un ruolo primario nello sviluppo di questa condizione.



Alla luce di queste premesse è nato lo studio TENDER, un trial di fase III di durata quinquennale, avente lo scopo di determinare l'efficacia la sicurezza di tocilizumab (TCZ), inibitore dell'IL-6, in pazienti affetti da AIG.

Lo studio in questione prevedeva tre fasi: nella prima, della durata di 12 settimane, veniva effettuata la randomizzazione in doppio cieco al trattamento con TCZ o a placebo; la seconda fase consisteva nell'estensione del trattamento attivo, in aperto, fino a 2 anni; nella terza fase, invece, era prevista l'estensione del trattamento attivo, in aperto, fino a 5 anni. In questa terza fase, ai pazienti che permanevano nella condizione di malattia clinicamente inattiva da almeno 3 mesi (dopo completamento della seconda fase) era data la possibilità di scegliere un regime di trattamento alternativo, basato sulla riduzione della posologia e la successiva sospensione del trattamento.

I risultati della terza fase del trial hanno sostanzialmente confermato la fase di estensione del trattamento con TCZ a 2 anni.

Lo studio ha dimostrato che il 97% dei pazienti ha raggiunto l'outcome del 30% di miglioramento dei sintomi della malattia (JIA ACR30), mentre il 64% dei pazienti ha raggiunto l'outcome del 90% di miglioramento dei sintomi della malattia (JIA ACR90). L'efficacia di TCZ è stata mantenuta fino alla settimana 260 (4,9 anni) senza alcuna variazione del profilo di sicurezza osservato. Inoltre, il trattamento con TCZ ha portato alla riduzione

Il 97% dei pazienti in trattamento con TCZ ha raggiunto l'outcome JIA ACR30.



della posologia di glucocorticoidi orali utilizzati. TCZ è l'unico agente approvato per il trattamento sia della AIG sistemica, sia dell'AIG poliarticolare in pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

TCZ in monoterapia

L'evidenza clinica insegna che nei pazienti con artrite reumatoide (AR) gli inibitori del TNF-alfa sono più efficaci quando associati a MTX. Si è così diffusa l'idea che tutti i biologici e tutti i disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) orali debbano essere associati a MTX per raggiungere la massima efficacia.

I dati della "real life", provenienti dai più noti registri europei, ci dicono però che circa un terzo dei pazienti con AR trattati con biologici tendono ad assumere questi farmaci in monoterapia.

Il dato ancora più sorprendente è che il 58% dei pazienti cui è stata prescritta la terapia di combinazione con MTX ed un biologico sospende MTX.

Quindi, nonostante la nota efficacia degli anti-TNF associati ai DMARD convenzionali e l'approvazione limitata dell'utilizzo di biologici in monoterapia (vedi TCZ), la monoterapia stessa in AR è sempre più diffusa nella pratica clinica.

"Vi è dunque un'incongruenza notevole - e altamente significativa da un punto di vista clinico - fra quella che è la percezione e quelli che sono invece i dati provenienti dalla "real life" - hanno ricordato Paul Emery, professore di Reumatologia presso l'Università di Leeds (UK) e il professor Tom Huizinga, direttore del Dipartimento di Reumatologia presso l'Università di Leiden (Paesi Bassi), relatori di un simposio che ha fatto il punto sulle conoscenze e le problematiche relative all'impiego di farmaci biologici nell'AR".

In questo contesto, sono stati presentati i risultati di una metanalisi condotta dall'equipe del professor Emery che ha dimostrato come la monoterapia con TCZ presenti una maggiore efficacia rispetto a MTX e ad altri DMARD tradizionali nel ridurre l'attività di malattia e la progressione radiografica, con un profilo di sicurezza e tollerabilità stabili nel tempo (3).

Dai dati relativi al sistema USA Medicare degli health claims relativi al periodo 2006-2011, su 181 eventi di IMA, meno di 11 sono stati osservati nel gruppo trattato con TCZ.

Inoltre, nei pazienti con risposta inadeguata al MTX contrariamente a quanto osservato per gli anti-TNF, la terapia 'add-on' (TCZ + MTX) non è risultata superiore alla monoterapia con TCZ. Questo risultato è emerso dallo studio ACT-RAY ed è stato confermato da altri studi.

Ciò, hanno ricordato i due relatori del simposio, conferma il posto assegnato alla monoterapia con TCZ negli algoritmi di trattamento indicati nelle raccomandazioni EULAR sul trattamento dell'AR (4).

TCZ e comorbidità

Nel corso del simposio, il professor Emery ha sottolineato come le ultime linee guida relative al treat-to-target (update 2014) (5), di recente pubblicazione, invitino i reumatologi a tenere in grande considerazione "...oltre alla valutazione delle misure relative all'attività di malattia, tutte le variazioni strutturali, le alterazioni funzionali e le comorbidità prima di assumere decisioni cliniche".

Nei pazienti affetti da AR, la prevalenza di comorbidità è elevata, come documentato dallo studio COMORA (6), uno studio multicentrico condotto in 17 Paesi, per un totale di 3920 pazienti. Ad esempio, è stato osservato in questo studio come la prevalenza di infarto del miocardio, ictus, tumore solido e BPCO e asma possa attestarsi al 5%, mentre quelle di ulcera gastro-duodenale e depressione siano prossime, invece, al 10% e al 15%, rispettivamente.

Focalizzando l'attenzione sulla complicità cardiovascolari, lo studio CADERA (7), il primo studio di risonanza magnetica cardiaca condotto in pazienti con AR all'esordio naïve al trattamento, ha documentato l'esistenza di anomalie miocardiche e vascolari sin dai primi stadi della malattia reumatica.

A tal proposito, se i risultati di una metanalisi dei dati relativi a 10.156 pazienti con AR provenienti dal registro Usa CORRONA (8) hanno mostrato come il trattamento con farmaci anti-TNF si associ a una riduzione significativa del rischio cardiovascolari rispetto a quanto osservato con i DMARD tradizionali, i dati relativi al sistema USA Medicare degli health claims relativi al periodo 2006-2011 (9), hanno mostrato come il rischio di eventi di infarto del miocardio sia stato

La risposta precoce a TCZ è in grado di ridurre la posologia di GC in pazienti con AR.

sostanzialmente simile, indipendentemente dal farmaco biologico utilizzato. Nello specifico, su 24.237 pazienti con AR, sono stati registrati 181

eventi di infarto acuto del miocardio che hanno comportato l'ospedalizzazione. Di questi, meno di 11 sono stati osservati nel gruppo in trattamento con TCZ.

Il professor Emery ha poi ricordato l'efficacia di TCZ nel migliorare la condizione di insulino-resistenza in pazienti con AR (studio TOWARD) (10) e nel ridurre l'anemia tramite riduzione della produzione di epidina, un regolatore essenziale del metabolismo del ferro (11).

È noto inoltre, come i pazienti con AR presentino un incremento del rischio di osteoporosi e fratture e come il trattamento concomitante con GC rappresenti un fattore di rischio indipendente di frattura (12).

Tuttavia, la risposta precoce a TCZ è in grado di ridurre la posologia di GC in pazienti con AR (13).

In conclusione, i dati fin qui disponibili sottolineano l'importanza di contestualizzare il trattamento dell'AR alla luce della presenza di comorbidità e dell'aderenza al trattamento e che l'impiego di farmaci che hanno come bersaglio terapeutico IL-6 si caratterizza per efficacia e sicurezza d'impiego.

Bibliografia

1. Bijlsma JWJ, et al. *Presentazione orale EULAR 2015. Numero di Abstract: OP0033.*
2. De Benedetti F, et al. *Presentazione poster EULAR 2015. Numero di poster: THU0508.*
3. Emery P, et al. *Ann Rheum Dis. 2013 Dec;72(12):1897-904.*
Leggi: <http://ard.bmj.com/content/72/12/1897.long>
4. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis. 2014;73:492-509*
Leggi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933074/>
5. Smolen J, et al. *Ann Rheum Dis 2015; DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524*
Leggi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933074/>
6. Dougados M et al. *Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.*
Leggi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888623/>
7. Erhayem B et al. *Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014 Nov 8;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436. Leggi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4233100/*
8. Greenberg JD et al. *Ann Rheum Dis. 2011 Apr;70(4):576-82. doi: 10.1136/ard.2010.129916. Epub 2010 Nov 24. Leggi: http://ard.bmj.com/content/70/4/576.long*
9. Curtis JR, et al. *Arthritis Rheum 2013; 65(Suppl 10):S157*
10. Mirjafari H, et al. *EULAR 2013.*
11. Andrews NC. *J Clin Invest 2004; 113:1251-1253*
Leggi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC398435/>
12. Kim SY, et al. *Arthritis Res Ther 2010; 12:R154*
13. Specker C, et al. *EULAR 2014; Poster presentation FRI0302.*

I NUOVI FARMACI ANTI-IL-6 IN CORSO DI SPERIMENTAZIONE

Interluchina-6 (IL-6) protagonista nel corso dell'ultima edizione del congresso EULAR. Accanto ai dati relativi al tocilizumab, primo anticorpo monoclonale umanizzato antagonista dell'IL-6 indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), sono stati presentati al congresso i dati relativi a sarilumab e sirukumab, due molecole attualmente in fase avanzata di sperimentazione clinica. Ecco gli studi principali presentati nel corso del congresso EULAR

SARILUMAB

Sviluppato da Sanofi, il farmaco è il primo anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro il recettore dell'IL-6.

Sette i contributi scientifici presentati al congresso, tutti basati sul trial clinico di fase III SARIL-RA-MOBILITY, che ha randomizzato 1198 pazienti adulti, affetti da AR di grado moderato-severo e risposta inadeguata a MTX, al trattamento con sarilumab 200 mg, sarilumab 150 o placebo a cadenza quindicinale, in combinazione con MTX.

Riassumendo i risultati, il trattamento con sarilumab, ad entrambi i dosaggi previsti dal protocollo del trial, è stato in grado di determinare miglioramenti statisticamente significativi, rispetto al placebo, dei tre endpoint primari seguenti 1) segni e sintomi di malattia a 24 settimane, funzione fisica a 16 settimane e inibizione della progressione del danno articolare a un anno.

Bibliografia

1. *Improvements in Health Related Quality of Life (HRQOL) Reported by Rheumatoid Arthritis (RA) Patients in a Randomized Controlled Trial (RCT) of Sarilumab [MOBILITY] that met or Exceeded the Patient Acceptable Symptom State [PASS] and Normative Values (ABSTRACT FRI0058)*
2. *Efficacy of Sarilumab in Moderate and Severe Rheumatoid Arthritis as Defined by Baseline DAS28-CRP Scores: The MOBILITY Study (ABSTRACT FRI0173)*
3. *Impact of Concomitant Methotrexate Dose on the Efficacy and Safety of Sarilumab for Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: The MOBILITY Study (ABSTRACT FRI0186)*
4. *Clinical and Radiographic Efficacy of Sarilumab in Rheumatoid Arthritis Patients with Varied Disease Duration (ABSTRACT SAT0204)*
5. *Effect of Increased Sarilumab Dose on Efficacy and Safety Outcomes in Poorly Responding Rheumatoid Arthritis (RA) Patients: The MOBILITY Study (ABSTRACT SAT0198)*
6. *Clinical and Radiographic Efficacy of Sarilumab Plus Methotrexate in Biologic-Experienced and Biologic-Naïve Patients with Rheumatoid Arthritis in a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled International Study (ABSTRACT SAT0185)*



SIRUKUMAB (CNTO 136)

Farmaco sviluppato da Centocor, società del gruppo Johnson e Johnson, alla quale appartiene anche Janssen. Sono attualmente in corso gli studi di fase III.

Il pathway dell'IL-6 ha un ruolo chiave nell'infiammazione associata all'AR e la citochina è presente in grande quantità nella sinovia degli individui affetti dalla malattia. Colpire il recettore dell'IL-6 con tocilizumab è un approccio già dimostratosi efficace, ma finora non si sapeva se fosse possibile ottenere lo stesso risultato colpendo la citochina in sé, come fa sirukumab, un anticorpo monoclonale IgG1-κ.

Sono attualmente in corso quattro studi di fase III, SIRROUND-D, SIRROUND-H, SIRROUND-T - SIRROUND-LTE, in uno dei quali il farmaco viene confrontato con adalimumab. All'EULAR non è stato presentato nessuno di questi studi. Tre i contributi scientifici presentati al congresso. Unico studio di rilievo clinico è un'analisi post-hoc degli items relativi ai domini "Salute mentale" (umore depresso, anedonia) e "Vitalità" (astenia) del questionario validato SF-36, provenienti da un trial clinico di fase II, controllato vs. placebo, che ha valutato



Dottor Gerolamo Bianchi

GUARDA L'INTERVISTA

efficacia e sicurezza di quattro regimi posologici di sirukumab somministrati sottocute in pazienti con AR attiva nonostante il trattamento con MTX.

All'ingresso dello studio, il 26% dei pazienti presentava tratti prevalenti di umore depresso e anedonia (PDMA). I risultati dello studio hanno mostrato che la severità della sintomatologia PDMA non era correlata in modo significativo con la cronicità o la severità dell'AR e che i pazienti PDMA in trattamento con sirukumab anziché placebo avevano sperimentato un miglioramento statisticamente significativo sia della sintomatologia PDMA ($P = 0,0006$) che dell'astenia ($P = 0,0157$) a 12 settimane dall'inizio della terapia.

Tali risultati, pertanto, legano le alterazioni a carico del pathway di trasduzione della citochina IL-6 a sintomi depressivi e astenia, e suggeriscono come il trattamento con farmaco anti-IL-6 possa migliorare la sintomatologia depressiva indipendentemente dalla risposta clinica.

Bibliografia

1. *Improvement in measures of depressed mood and anhedonia, and fatigue, in a randomized, placebo-controlled, Phase 2 study of sirukumab, a human anti-interleukin-6 antibody, in patients with rheumatoid arthritis (ABSTRACT SAT0182)*



NOVITÀ DALL'EULAR SU ANTI-IL-12/23



Fino a non molto tempo fa, i bersagli dei farmaci biologici nel trattamento delle malattie reumatiche erano sostanzialmente il TNF-alfa, l'IL-6 e il segnale di costimolazione necessario per la completa attivazione dei linfociti T.

A questi target biologici, di recente, se ne sono aggiunti altri due, l'IL-12 e l'IL-23, grazie all'ingresso nell'armamentario terapeutico del medico dell'anticorpo monoclonale ustekinumab, attualmente approvato per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica e oggetto di molte presentazioni al congresso della European League Against Rheumatism (EULAR), a Roma.

Facciamo il punto sulle novità più interessanti su questo biologico presentate al convegno con **Antonio Marchesoni**, reumatologo dell'Istituto Gaetano Pini di Milano.

Ustekinumab: nell'artrite psoriasica sicuro ed efficace fino a 2 anni ed efficace nel coinvolgimento assiale

"Innanzitutto sono stati presentati dati a 2 anni su un gruppo di pazienti con artrite psoriasica trattati con ustekinumab" spiega il reumatologo. "Ciò che emerge è che la sicurezza ed efficacia del farmaco si mantengono inalterate fino a 2 anni di trattamento". In particolare, i miglioramenti clinici e radiografici si sono mantenuti fino alla settimana 100, quando è stata fatta l'ultima valutazione di efficacia, e, sul fronte della sicurezza, l'anticorpo nei 2 anni di trattamento ha mostrato un profilo di sicurezza analogo a quello osservato nell'intera popolazione di pazienti con artrite psoriasica.

Circa un terzo dei pazienti affetti da artrite psoriasica presenta anche interes-

samento assiale, oltre ai tipici sintomi cutanei e all'artrite periferica. Inoltre, dati recenti suggeriscono che l'IL-23 potrebbe avere un ruolo importante nella patogenesi della spondilite. Da qui il razionale per l'analisi degli effetti di ustekinumab nei pazienti con spondilite psoriasica, presentata a Roma.

Il lavoro è un'analisi post-hoc dello studio registrativo PSUMMIT 1 e della sua estensione, che ha riguardato 186 pazienti (su 615 totali) con artrite psoriasica attiva e spondilite diagnosticata clinicamente. I partecipanti sono stati trattati originariamente con ustekinumab 45 mg oppure 90 mg o un placebo all'inizio dello studio e poi dopo 4 e 12 settimane. Dopo 24 settimane, i soggetti assegnati originariamente al placebo sono passati a ustekinumab 45 mg e tutti hanno continuato il trattamento con l'anticorpo somministrato una volta ogni 12 settimane fino alla settimana 88.

Dopo 24 settimane, nel sottogruppo analizzato, la percentuale di pazienti trattati con il biologico che ha ottenuto miglioramenti dei segni e dei sintomi e che ha raggiunto una risposta BASDAI20/50/70, è risultata maggiore rispetto a quella del gruppo placebo. Per esempio, la risposta BASDAI20 è stata del 49% con ustekinumab 45 mg, 58,3% con ustekinumab 90 mg e 26,2% nel gruppo di controllo.

Ustekinumab: conferme di sicurezza dal registro PSOLAR

Altri dati interessanti presentati a Roma che coinvolgono ustekinumab, ma non solo, sono quelli del registro PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment

and Registry), su pazienti con psoriasi e artrite psoriasica. “È un registro molto importante, probabilmente il registro sui biologici con il più alto numero di pazienti iscritti al mondo: circa 12000 persone trattate con ustekinumab, ma anche con altri farmaci biologici, precisamente gli anti-TNF” spiega Marchesoni.

“Su un numero così ampio di pazienti è essenziale verificare nel tempo la sicurezza dei biologici in termini soprattutto di infezioni e tumori, ma anche di persistenza in trattamento, valutare, cioè, quanti di questi soggetti restano in terapia nel tempo. I registri permettono, appunto, di ricavare questi dati fondamentali” sottolinea il reumatologo.

“Da questo punto di vista, ustekinumab ha dimostrato di essere tendenzialmente più sicuro degli altri biologici, in quanto la frequenza delle infezioni nei pazienti trattati con quest’anticorpo è risultata inferiore rispetto a quella registrata in quelli trattati con gli anti-TNF” prosegue Marchesoni.

Uno dei lavori presentati al congresso EULAR è un’analisi dell’effetto dei biologici utilizzati nei pazienti del registro PSOLAR sul rischio di infezioni gravi. In



Dottor Antonio Marchesoni

GUARDA L'INTERVISTA

questi pazienti, non si è osservato un aumento del rischio di infezioni gravi con ustekinumab e l’anti-TNF etanercept rispetto a metotressato, diversamente da infliximab e adalimumab.

Inoltre, in una seconda analisi, ustekinumab ha confermato di avere lo stesso profilo di sicurezza di infliximab, etanercept e adalimumab in termini di rischio oncologico. “Infatti, l’incidenza complessiva cumulativa dei tumori è risultata comparabile tra i diversi trattamenti” riferisce lo specialista.

Infine, una terza analisi presentata a Roma evidenzia che la persistenza in trattamento dei pazienti del registro trattati con ustekinumab è significativamente maggiore rispetto a quella dei pazienti trattati con anti-TNF, sia nei soggetti naïve sia in quelli già trattati con farmaci biologici.

“I pazienti trattati con l’anti-IL-12/23 hanno dimostrato di avere maggiori probabilità di rimanere in terapia a lungo termine rispetto a quelli trattati con gli anti-TNF” dice Marchesoni.

Con ustekinumab, il numero mediano di giorni di trattamento è risultato significativamente maggiore rispetto ai tre anti-TNF, mentre l’incidenza degli abbandoni della terapia o del passaggio a un altro farmaco è risultata inferiore.



Ustekinumab nella spondilite anchilosante: nuovi dati dello studio TOPAS

Terza e ultima novità interessante presentata all'EULAR su ustekinumab sono alcuni dati dello studio TOPAS, trial in cui si è valutato il biologico nella spondilite anchilosante, e quindi in un'indicazione nuova e diversa rispetto alle due per cui ha già avuto l'ok delle agenzie del farmaco sia in Europa sia negli Usa.

“Sappiamo che la pathway dell'IL-17 è estremamente importante in una malattia come la spondilite anchilosante, per cui un farmaco come ustekinumab, che blocca a monte i meccanismi che portano poi alla produzione di IL-17, è interessante da studiare” spiega Marchesoni.

“I dati di questo studio, che è ancora in fase iniziale, ma del quale si hanno già sufficienti risultati interessanti, dicono che ustekinumab è in grado controllare la malattia in modo estremamente efficace” dice l'esperto.

A Roma sono stati presentati, in particolare, i risultati di un'analisi finalizzata a identificare nuovi biomarker associati all'attività della malattia e alla risposta a ustekinumab. Su quest'ultimo fronte, i ricercatori hanno trovato un'associazione (con una tendenza alla significatività) tra livelli basali di alcuni biomarker solubili e la risposta al farmaco.

In particolare, nei pazienti che avevano raggiunto una risposta BASDAI 50 si sono trovate al basale una riduzione del componente 3 del complemento ($P = 0,0120$) e della fibronectina ($P = 0,0131$), un aumento dell'aptoglobina ($P = 0,0095$) e una prevista inibizione del Colony Stimulating Factor 1, implicato nella differenziazione degli osteoclasti.

“Questi biomarker dovrebbero poterci dire quali sono i pazienti che hanno maggiori probabilità di rispondere al farmaco, ma i dati dovranno essere confermati in uno studio controllato con placebo” conclude il reumatologo.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Kavanaugh, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with spondylitis and peripheral joint involvement: results from a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. EULAR 2015; abstract OP174.

R. Kalb, et al. Serious infection events in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry Study: current status of observations. EULAR 2015; abstract SAT0560.

D. Fiorentino, et al. Malignancies in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) Study: Current Status Of Observations. EULAR 2015; abstract SAT0559.

A. Menter, et al. Persistence of biologic therapy in psoriatic disease: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). EULAR 2015; abstract SAT0561.

B. Dasgupta, et al. Serum biomarkers associated with disease activity and response to ustekinumab in patients with ankylosing spondylitis in the TOPAS study. EULAR 2015; abstract THU0194.

CONTROLLO COMPLETO DELLA MALATTIA (CDC)

Verso un nuovo outcome terapeutico nell'artrite reumatoide

Nel corso degli ultimi anni si è assistito a un radicale cambiamento degli obiettivi terapeutici per i pazienti con artrite reumatoide (AR): la diagnosi e il trattamento precoce con DMARD nonché la crescente disponibilità di farmaci efficaci quali i farmaci biologici hanno permesso, infatti, di conseguire uno stato di remissione di malattia in un numero elevato di pazienti.

La remissione (o almeno la bassa attività di malattia) sono oggi target raggiungibili e sono parte della strategia terapeutica denominata **treat-to-target** (1). Nel corso degli anni, la remissione è stata definita in vari modi, ma persino con i recenti criteri più restrittivi dell'American College of Rheumatology (ACR)-EULAR, quasi il 23% dei pazienti che hanno ottenuto remissione ACR-EULAR non raggiungeva l'inibizione radiografica auspicata (2). Pertanto, non vi sono garanzie che il solo raggiungimento del target della remissione assicuri anche quello funzionale e strutturale. Sebbene la remissione possa rappresentare il target per l'aggiustamento della terapia, il fine di ogni terapia dovrebbe essere l'inibizione del danno strutturale e la normalizzazione della funzionalità, oltre al controllo dei sintomi.

Questo obiettivo terapeutico più complesso viene definito come **“comprehensive disease control” (CDC) e dovrebbe diventare l'outcome su cui puntare, specie nei pazienti in cui la diagnosi viene effettuata in fase precoce.**

L'applicazione di questo concetto prevede che il reumatologo sia in grado non solo di applicare correttamente le tecniche clinimetriche di valutazione dell'attività di malattia, ma anche di valutare correttamente la radiografie del paziente e di applicare e interpretare correttamente i questionari per la valutazione della disabilità.

CDC: con Adalimumab obiettivo raggiunto

La dimostrazione che il raggiungimento dell'outcome CDC nell'AR si associa a benefici significativi per i pazienti è venuta in uno studio di recente pubblicazione sulla rivista **Annals of Rheumatic Diseases** (2), che ha cercato di quantificare l'impatto del raggiungimento simultaneo dell'efficacia clinica, funzionale e strutturale (riassunti nel CDC) sugli outcome correlati all'attività lavorativa, sul HRQoL, sul dolore e sulla stanchezza.

Con questi obiettivi, lo studio ha aggregato i dati di tre studi clinici randomizzati su adalimumab – associata a metotressato (MTX) – nel trattamento dell'AR in pazienti con malattia sia in fase precoce sia in fase avanzata: lo studio DE019, che ha arruolato pazienti con diagnosi di AR consolidata (durata della malattia almeno 3 anni, con AR in fase attiva di intensità da moderata a severa nonostante un periodo minimo di 3 mesi di trattamento con metotressato (MTX); lo studio PREMIER, che ha incluso pazienti naïve a MTX con AR in fase precoce (durata della malattia <3 anni); lo studio OPTIMA, che ha esaminato pazienti con AR precoce, includendo anche pazienti che non avevano raggiunto una bassa attività di malattia (LDA) stabile (DAS28(PCR) < 3,2 alle settimane 22 e 26) con MTX. (4-6).

Il CDC è stato definito come punteggio di Disease Activity Score su 28 articolazioni mediante proteina C reattiva (PCR) < 2,6, punteggio dell'Health Assessment Questionnaire < 0,5 e variazione rispetto al basale del punteggio Total Sharp Score modificato ≤ 0,5. Sono state confrontate le variazioni ottenute nei punteggi alle settimane 26 e 52 relativamente agli outcome correlati all'attività lavorativa, ai punteggi delle componenti fisica (PCS) e mentale (MCS) dello Short Form 36.



(SF-36), una scala visivo-analogica per la misurazione del dolore (VAS-dolore) e la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), tra i gruppi di pazienti definiti in base al raggiungimento del CDC alla settimana 26, mediante regressione lineare con aggiustamento per i punteggi basali.

I risultati dello studio hanno mostrato che i pazienti con AR che avevano soddisfatto l'outcome CDC alla settimana 26 hanno riportato outcome migliori rispetto ai pazienti in cui tale obiettivo non è stato raggiunto. Nello specifico, è stato documentato un miglioramento di 20,0 punti (IC 95%: 16,9-23,2) nella variazione dal basale sulla VAS-dolore; di 5,8 punti (4,4-7,1) nel FACIT-F; di 10,8 punti (9,1-12,4) per l'SF-36 PCS e di 3,1 punti (1,4-4,8) per l'SF-36 MCS.

I risultati sono stati mantenuti alla settimana 52: in particolare, è stato osservato un miglioramento di 16,9 punti (13,5-20,2) nella variazione dal basale sulla VAS-dolore; di 4,9 punti (3,5-6,4) nel FACIT-F; di 9,3 punti (7,6-11,1) per l'SF-36 PCS e di 2,2 punti (0,4-3,9) per l'SF-36 MCS (tabella 2). Tutti questi miglioramenti erano statisticamente significativi.

I trend osservati (outcome CDC alla 26 settimana = migliori outcome riferiti dai pazienti a 26 e 52 settimane) sono stati confermati anche nei pazienti naïve a MTX affetti da AR in fase precoce, nei pazienti che assumevano MTX affetti da AR in fase avanzata e nei pazienti che mostravano una risposta inadeguata a MTX.

Lo studio ha dimostrato anche che il conseguimento simultaneo di tutti e tre i domini del CDC comporta miglioramenti significativi della funzionalità fisica e del dolore, rispetto a quelli ottenuti raggiungendo i singoli domini separatamente. Questo risultato suggerisce un possibile beneficio incrementale con la conquista di tutte e tre le componenti. Un'analisi di correlazione aggiustata

delle singole componenti ha mostrato che quasi il 50-55% delle variazioni degli outcome alla settimana 26 (SF-36 e VAS-Pain) era riconducibile ai miglioramenti della remissione DAS28, il 35-47% a quelli del punteggio HAQ-DI e il 2-9% a quelli dei punteggi mTSS.

Da ultimo, nell'ambito della popolazione aggregata di questo studio, 94 pazienti hanno ottenuto remissione ACR-EULAR, e di essi 65 (69,1%) anche il CDC. La presenza di progressione radiografica è stata il motivo più frequente di discordanza (17 pazienti).

Lo studio, in conclusione, ha dimostrato come il raggiungimento dell'outcome CDC outcome si associ a miglioramenti clinicamente significativi degli outcome correlati all'attività lavorativa, della HRQoL, del dolore e dell'affaticamento, rispetto ai pazienti che non hanno raggiunto questo target. Questi risultati, pertanto, suggeriscono come il miglioramento simultaneo in tutti e tre i domini per l'AR possa fornire importanti benefici ai pazienti.

CDC: conferme dall'EULAR per adalimumab

Il CDC è stato oggetto di due poster presentati nel corso del congresso dell'EULAR.

Il primo, avente come primo autore il professor Josef Smolen, direttore del Dipartimento di Reumatologia presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Vienna, recensiva i risultati di uno studio post-hoc che ha valutato se i pazienti che raggiungevano l'outcome della remissione clinica a 24-26 settimane fossero in grado di raggiungere anche l'outcome CDC a 52 settimane dall'inizio del trattamento con adalimumab (6).

A tal scopo, sono stati rianalizzati i dati di due dei tre studi considerati nella pubblicazione di cui si è detto prima: lo studio PREMIER - che aveva reclutato



pazienti MTX-naïve con AR all'esordio – e lo studio DE019 – che aveva reclutato pazienti con AR di lungo corso e che mostravano risposta inadeguata a MTX.

I risultati dello studio hanno documentato che, tra i pazienti che soddisfacevano l'outcome della remissione clinica alla 26esima settimana di trattamento, più di un terzo di questi raggiungeva anche l'outcome CDC alla 52esima settimana (permanenza della condizione di remissione clinica, normalizzazione della funzione, assenza di progressione radiografica). Lo studio, peraltro, ha individuato, sia tra i pazienti con AR all'esordio che tra quelli con AR di lungo corso in remissione clinica, l'esistenza di un piccolo sottogruppo di pazienti in ciascun gruppo di trattamento che andava incontro a rapida progressione radiografica di malattia tra la 24/26esima settimana e la 52esima settimana di trattamento. Di qui la necessità, suggerita dallo studio, di monitorare attentamente gli elementi costitutivi dell'outcome CDC.

Nel secondo poster presentato al congresso (7), avente come primo autore Paul Emery, professore di Reumatologia presso l'Università di Leeds (UK), sono stati declinati i dati relativi ad uno studio che ha quantificato l'impatto derivante dal raggiungimento dell'outcome CDC sulle spese mediche dirette sostenute dal 'terzo pagante' (il soggetto economico che, nel sistema sanitario USA, si sostituisce al paziente nel pagamento dei costi delle cure – es. assicurazioni), mettendo a confronto le spese mediche dei pazienti che avevano soddisfatto o meno l'outcome sopramenzionato, inclusi i pazienti che raggiungevano singolarmente altri target indicativi di controllo della malattia.

I risultati hanno mostrato come i pazienti con AR che soddisfacevano l'outcome CDC si caratterizzassero per spese mediche annuali dirette di entità inferiore rispetto ai pazienti che non raggiungevano l'outcome sopra menzionato, inclusi i pazienti che raggiungevano singolarmente altri target indicativi di controllo della malattia.

Nel dettaglio, le spese mediche pro capite attribuite al primo gruppo di pazienti sono state quantificate in \$2078, quasi la metà della spesa pro capite rilevata nel secondo gruppo di pazienti (\$3923) ($P < 0,001$).

Ciò suggerisce, pertanto, come il raggiungimento di questo outcome rappresenti per il paziente un importante obiettivo di trattamento anche in termini di ottimizzazione della spesa sostenuta per le cure mediche.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7
Leggi: <http://ard.bmj.com/content/early/2015/05/12/annrheumdis-2015-207524.long>
2. Felson DT et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404–13.
Leggi: <http://ard.bmj.com/content/70/3/404.full>
3. Emery P et al. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug 19. pii: annrheumdis-2014-205302. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205302. [Epub ahead of print]
Leggi: <http://ard.bmj.com/content/early/2014/08/19/annrheumdis-2014-205302.long>
4. Breedveld FC et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
Leggi: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21519/abstract;jsessionid=F9516160C9B52B6C8EDE992E0F1B65FC.f01t03>
5. Kavanaugh A, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:64–71.
Leggi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551224/>
6. Keystone EC et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400–11.
Leggi: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20217/abstract>
7. Emery P et al. Presentazione poster EULAR 2015. Numero di poster: FRI0129.
8. Smolen J et al. Presentazione poster EULAR 2015. Numero di poster: FRI0118.

COS'È IL COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL?

Ne parliamo con il professor Caporali

Facciamo il punto sul Comprehensive Disease Control (CDC) con **Roberto Caporali**, professore associato di reumatologia all'Università degli Studi di Pavia e tra i primi in Italia a occuparsi di questo approccio alla cura dell'artrite reumatoide.

Ci sono già tanti indici in Reumatologia. Perché si è sentito il bisogno di introdurne uno nuovo?

Il CDC non è un nuovo indice, è semplicemente un perfezionamento degli indici che già utilizziamo. Il CDC si basa sull'indice Disease Activity Score 28 (DAS28) che come noto valuta l'attività di malattia nei pazienti con artrite reumatoide e ci dice quando un paziente è da considerarsi in remissione di malattia.

Accanto al DAS 28, occorre però prendere in esame altre due valutazioni come la progressione radiologica della malattia e la valutazione della disabilità, quest'ultima definita attraverso l'Health Assessment Questionnaire (HAQ), un questionario ben noto che valuta e misura le difficoltà del paziente nell'affrontare le normali attività della vita quotidiana.

Il messaggio del CDC è che la sola remissione clinica non è sufficiente per avere un controllo completo della malattia, ma sono necessari anche il controllo radiologico e quello della disabilità.

Il CDC non è quindi un nuovo indicatore clinimetrico della malattia ma un modo più organico di valutare il malato di artrite. Volendo dare una definizione, il CDC rappresenta il target finale cui tendere nella terapia del paziente con artrite reumatoide.

Come si definisce esattamente il raggiungimento del CDC?

Quello che si è visto e che era già stato definito dalle raccomandazioni del treat-to-target, è che per avere il pieno controllo della malattia non basta tenere sotto controllo i sintomi ed avere nessuna o pochissime articolazioni infiammate e dolenti, ma è necessario che il paziente non presenti progressione radiologica del danno. Le radiografie fatte a mani e piedi non devono evidenziare un avanzamento del danno. In più il paziente deve poter mantenere una normale qualità di vita. Il danno radiologico è definito dal numero e dall'importanza delle erosioni misurate attraverso il metodo di Sharp modificato da van Der Heijde mentre la qualità di vita da un punteggio HAQ inferiore a 0,2.



Professor Roberto Caporali

Qual è il senso del raggiungimento del CDC?

Il raggiungimento del CDC fa la differenza rispetto ai pazienti che invece non lo raggiungono. Il paziente che riesce a raggiungere il CDC ha outcome migliori per quanto riguarda, ad esempio, la sua abilità lavorativa e ha minori probabilità di dover lasciare il lavoro a causa della sua condizione clinica. Inoltre, chi raggiunge il CDC ha minori probabilità di avere quei sintomi che limitano la qualità di vita del paziente come ad esempio l'astenia. La stanchezza è un sintomo tipico dell'artrite reumatoide, anche se di rado viene valutata, pur essendo molto fastidiosa per il paziente.

Con il CDC il messaggio che si vuol dare al reumatologo è di non limitarsi al raggiungimento della remissione valutata con il DAS28 ma di andare oltre e osservare la presenza di progressione radiologica. Se entrambi i parametri (remissione di malattia e progressione radiologica) sono sotto controllo potrebbe però esserci una disabilità non ben controllata. Il medico deve cercare di mettere tutti questi fattori sotto controllo. Se ce la fa, si avrà il controllo completo di malattia e ciò migliorerà gli outcome a medio e lungo termine.

Come nasce il CDC? Ci fa un po' di storia?

Non ha una data di nascita precisa. Il primo lavoro importante che lo ha sdoganato è da attribuirsi al professor Paul Emery, dell'Università di Leeds, ed è stato pubblicato lo scorso anno sugli Annals of Rheumatic Disease.

In fondo è l'uovo di Colombo, perché nelle raccomandazioni del treat-to-target era già previsto che nei pazienti venisse valutata anche la progressione radiologica e la presenza o assenza di disabilità.

In alcuni studi a lungo termine, in particolare alcuni trial che studiavano l'efficacia di adalimumab in diverse popolazioni di pazienti (early, long-standing), si è visto che andando a valutare questi pazienti a distanza di tempo coloro che nel corso dello studio avevano raggiunto questo obiettivo effettivamente mostravano migliori outcome sia dal punto di vista lavorativo sia con la valutazione espressa dai patient reported outcome, cioè le autovalutazioni dello stato di malattia effettuate dagli stessi pazienti. Si è allora pensato di codificare questo tipo di approccio unendo il raggiungimento dei tre obiettivi sotto l'ombrello del CDC. È un modo nuovo e più completo per valutare l'outcome dei pazienti.

L'utilizzo del CDC nella pratica clinica quotidiana è facile o difficile?

Non è né facile né difficile, è obbligatorio. Nel senso che ogni reumatologo nella sua pratica clinica quotidiana è tenuto a valutare non solo il raggiungimento di un obiettivo primario come la remissione di malattia ma deve controllare anche la mancata progressione radiologica e deve anche valutare la disabilità del paziente. Il problema nella attività lavorativa quotidiana può nascere dalla mancanza di tempo da dedicare al paziente. Ma di fatto questo tipo di valutazione del paziente con artrite reumatoide deve essere lo standard of care.

Il controllo della progressione radiologica non viene fatto in tutte le visite ma, normalmente si effettua una volta l'anno. Potrebbe essere questo il momento della valutazione complessiva del CDC. L'HAQ è un questionario auto compilato dal paziente, cioè che il paziente può fare in autonomia senza la presenza del medico e che richiede pochi minuti. Con un minimo grado di organizzazione del centro, potrebbe anche essere compilato in sala di attesa su indicazione dell'infermiere e poi consegnato al medico durante la visita.

D'altra parte, se si considerano le linee guida italiane sull'uso dei farmaci biologici in reumatologia, si dice chiaramente che l'uso di questi farmaci è consentito non solo nei pazienti che hanno una malattia non controllata e che hanno una moderata o elevata attività di malattia, ma anche in coloro che pur avendo la malattia controllata sono in progressione radiologica.

L'esercizio che si è fatto è di mettere insieme questi concetti e di definire questo controllo 'comprehensive' cioè ampio, completo, esaustivo. Di fatto il viaggio verso questo approccio era già iniziato da tempo, anche nel nostro Paese.

Qual è la sua esperienza di impegno del CDC? I vantaggi si percepiscono?

Grazie al progredire delle conoscenze, negli ultimi anni i pazienti vengono curati sempre meglio. Nella mia pratica clinica quotidiana questo tipo di controllo, più profondo è sempre stato l'obiettivo per i nostri pazienti, soprattutto per quelli che hanno una malattia in fase precoce. Adesso abbiamo definito chiaramente un concetto che prima era più vago in modo che sia possibile anche per chi non lo ha sempre applicato riportare l'attenzione su questa importante valutazione di malattia.

Nel centro nel quale lavoro si cerca di andare anche oltre perché oggi ci sono dei sistemi che consentono di identificare in maniera molto precoce coloro che andranno incontro alle erosioni delle articolazioni ancora prima che esse si manifestino radiologicamente. Possiamo ad esempio utilizzare l'ecografia che consente di ottenere risultati molto validi e che in futuro potrebbe essere inserita nel concetto del CDC. In pazienti selezionati e gestita da mani esperte, l'ecografia ci può dare delle indicazioni molto precoci e quindi particolarmente utili, ancora prima che le erosioni si manifestino radiologicamente. Anche il concetto del CDC, come vede, è in evoluzione.

LUPUS, OBIETTIVO ARRESTARE IL DANNO D'ORGANO



Nella cura dei pazienti con lupus eritematoso sistemico, contrastare e, se possibile, bloccare la progressione del danno d'organo è uno degli obiettivi chiave per il reumatologo. Un obiettivo che oggi, per la prima volta, non appare irraggiungibile.

Arrestare il peggioramento del danno d'organo o, meglio ancora, fermarlo sul nascere, è importante, perché si sa che il danno progredisce in maniera lineare ed è stato dimostrato chiaramente che è predittivo di ulteriore danno futuro, decesso del paziente, peggioramento della qualità di vita e calo della produttività sul lavoro. È, dunque, un buon predittore di cattiva prognosi.

È stato dimostrato, inoltre, che il danno d'organo è dovuto soprattutto alla persistenza di una malattia attiva nonostante il trattamento standard e all'effetto collaterale dei farmaci, soprattutto del cortisone.

“Per prevenire il danno d'organo e la sua progressione, è molto importante, riuscire a ridurre in questi pazienti l'attività di malattia e, allo stesso tempo, la dose dello steroide” spiega **Andrea Doria**, professore di Reumatologia all'Università di Padova.

Gli organi con il coinvolgimento più grave sono il rene e il sistema nervoso centrale, ma il lupus può colpirne molti altri; per esempio la pelle e le articolazioni, e può interessare anche il cuore e i polmoni, soprattutto le sierose, dando un quadro di pericardite e pleurite. Altro organo interessato di frequente è il sangue. “La malattia può portare a tutta una serie di citopenie, che oltretutto sono difficili da trattare” avverte il reumatologo.

Cosa fare, dunque, per contrastare il danno d'organo? Gli approcci più moderni prevedono da un lato l'utilizzo di nuovi farmaci, tra cui anche farmaci biologici, dall'altro l'adozione di nuove strategie terapeutiche, due in particolare: il 'treat to target' e il trattamento precoce.

Approccio 'treat to target' e trattamento precoce

Sul fronte delle strategie terapeutiche, una strada da esplorare è applicare anche alla cura del lupus l'approccio 'treat to target', già introdotto con successo nell'artrite reumatoide, nella quale ha dimostrato di essere efficace per migliorare l'outcome. “Nel lupus non sono ancora stati effettuati studi ad hoc per testarne la validità. Il primo passo da fare è, ovviamente, definire un target preciso anche per il lupus, target che al giorno d'oggi, a mio parere, dovrebbe essere il raggiungimento della remissione clinica della malattia senza dover assumere cortisone” afferma Doria.

Quanto al trattamento precoce, “in qualunque malattia, prima si comincia la terapia, migliore è la prognosi” ricorda il reumatologo. “Nel caso del lupus, il trattamento di solito si inizia con l'antimalarico e il cortisone, utilizzato a dosi medio basse nei casi lievi e a dosi più elevate in quelli gravi. Quel che si sta cercando di capire è se possa essere utile introdurre anche gli immunosoppressori e i farmaci biologici in una fase precoce, proprio per vedere se si riesce ad arrestare la progressione della malattia, e, quindi, anche il danno d'organo”.

Anche in questo caso, tuttavia, come per l'approccio 'treat-to-target', la ricerca è ancora all'inizio. “Ci sono alcuni dati che dimostrano come un trattamento precoce dia un vantaggio in termini di outcome clinico, sia di attività della malattia, sia di flare, sia di danno d'organo, e ci sono altri due studi condotti su pazienti con glomerulonefrite in cui si è visto che un trattamento precoce è effettivamente in grado di migliorare l'outcome di questa manifestazione del lupus. Nel complesso, però, i dati a disposizione sono ancora pochi” spiega Doria.

Belimumab

Per quanto concerne i farmaci biologici, nuovi dati a lungo termine presentati a Roma durante il congresso della European League Against Rheumatism (EULAR), indicano che nei pazienti trattati per 5 anni con l'anticorpo monoclonale **belimumab** in combinazione con la terapia standard, la percentuale di coloro in cui non si è osservato alcun peggioramento del danno d'organo è risultata molto alta, e pari all'85,1%.

Inoltre - molto importante - tale percentuale non è risultata molto diversa nel gruppo che già al basale aveva un danno d'organo pre-esistente e in quello senza danno d'organo iniziale: 81,5% contro 87,6%.

Il lavoro presentato al convegno è un'analisi dei dati ad interim aggregati di due studi in aperto nei quali sono stati arruolati pazienti che avevano completato i due trial registrativi BLISS-52 e BLISS-76. I partecipanti (998, di cui la stragrande maggioranza, il 94,2%, di sesso femminile) sono stati trattati con belimumab più la terapia standard ogni 4 settimane e controllati ogni 48 settimane (cioè una volta all'anno) per valutare il danno d'organo, misurato con lo SLICC Damage Index (SDI).

“I dati relativi alla capacità della terapia con belimumab di rallentare la progressione del danno d'organo, raccolti su quasi mille pazienti, sono molto interessanti” dichiara **Marta Mosca**, professoressa di Reumatologia all'Università di Pisa e direttore della U.O. Reumatologia. “Fino ad oggi, infatti, abbiamo assistito a un incremento lineare del danno nei pazienti affetti da lupus, anche con malattia di recente insorgenza, e il danno rappresenta un “bersaglio” della terapia in quanto si associa a una prognosi peggiore. Tali risultati potrebbero essere spiegati da un migliore controllo dell'attività di malattia, dalla riduzione delle riacutizzazioni e dalla possibilità di ridurre la terapia steroidea, ottenuti con la terapia con il farmaco biologico”.

In Italia, belimumab è disponibile da circa 2 anni, ma alcuni centri di riferimento hanno iniziato a utilizzarlo da prima, quando era ancora in sperimentazione. C'è, quindi, già una discreta esperienza di impiego del farmaco nella pratica clinica.

“Il bilancio è certamente positivo” dice Doria. “Belimumab non è in grado di indurre la remissione in tutti i pazienti, ma è sicuramente utile nel ridurre l'attività di malattia e nel permettere di ridurre il cortisone; è quindi prevedibile che porti a una riduzione del danno cumulativo d'organo. Nel nostro centro, per esempio, abbiamo trattato con il farmaco 30 pazienti e in questi soggetti abbiamo osservato effettivamente un arresto della progressione del danno” segnala lo specialista.



Professor Andrea Doria

GUARDA L'INTERVISTA

Altri farmaci biologici in studio

Oltre a belimumab (di GlaxoSmithKline), già disponibile in terapia, ci sono diversi altri farmaci biologici in studio per la cura del lupus. Quello in fase più avanzata di sperimentazione è l'anticorpo monoclonale anti-CD22 **epratuzumab**, sviluppato da Ucb. “Stanno per finire gli studi randomizzati di fase III, di cui si avranno tra poco i risultati, che ci si aspetta siano positivi” segnala l'esperto.

Il farmaco agisce provocando una deplezione solo del 30% circa dei linfociti B. Tale deplezione parziale provoca la fosforilazione e l'internalizzazione della proteina di superficie CD22, innescando la trasmissione di segnali intracellulari che si traducono in alterazioni dell'espressione di molecole di adesione e in una modulazione del funzionamento dei linfociti B.

Ci sono poi molte speranze e diversi studi in corso su **anifrolumab**, sviluppato da AstraZeneca. Si tratta di un anticorpo monoclonale diretto contro gli interferoni di tipo 1°, citochine coinvolte nelle fasi precoci di malattia e che rappresentano un potenziale target terapeutico nel lupus. In particolare, il farmaco si lega al recettore dell'interferone di tipo 1°, bloccando la trasduzione del segnale di queste citochine.

Stando all'ultimo aggiornamento della pipeline comunicato da AstraZeneca lo scorso aprile, anifrolumab dovrebbe essere ora in fase IIb. Sono





già stati pianificati e registrati, ma non sono ancora partiti, due studi multicentrici di fase III, a uno dei quali dovrebbero partecipare anche cinque centri italiani.

A differenza di anifrolumab che agisce su molti interferoni di tipo 1°, **sifalimubab** è un anticorpo monoclonale che blocca l'interferone di tipo alfa. La molecola, sviluppata sempre da AstraZeneca, ha centrato l'end point primario in uno studio di fase IIb. Tuttavia, l'azienda ha reso noto di voler interrompere lo sviluppo di questo anticorpo nel lupus e di voler, invece, puntare le sue carte su anifrolumab per via del suo miglior profilo rischio-beneficio.

Promettente e più avanti nella sperimentazione è **blisibimod**, sviluppato da Anthera Pharmaceuticals, per ora solo come trattamento per il lupus. Il farmaco è un antagonista selettivo del B-cell activating factor (BAFF), una citochina appartenente alla famiglia del TNF ed essenziale per lo sviluppo, e la sopravvivenza delle cellule B. La citochina è espressa principalmente dai macrofagi, dai monociti e dalle cellule dendritiche, e interagisce con tre diversi recettori presenti sulle cellule B: BAFF-R, BCMA e TACI.

Anthera ha appena reso noto che lo studio di fase III CHABLIS-SC1 ha raggiunto gli obiettivi previsti di arruolamento (400 pazienti) e che i risultati del trial

dovrebbero essere disponibili nella seconda metà del 2016; inoltre, ha fatto sapere l'azienda, questo studio, assieme eventualmente allo studio CHABLIS-SC2, farà da supporto alla domanda di approvazione di blisibimod come trattamento per il lupus attivo non controllato con i trattamenti standard, tra cui i corticosteroidi.

Altro agente in fase di valutazione è **abatacept** (di Bristol-Myers Squibb), già ampiamente utilizzato contro l'artrite reumatoide e ora oggetto di studio anche come trattamento per la glomerulonefrite lupica. "È in corso un trial di fase III e presto avremo i risultati anche di questo" anticipa il reumatologo.

"Nonostante i progressi degli ultimi anni, che hanno portato a un deciso miglioramento della sopravvivenza delle persone affette da lupus, la mortalità di questi soggetti è ancora superiore a quella dei coetanei dello stesso sesso. Da questo punto di vista, dunque, c'è ancora da fare e ci sono tuttora bisogni non soddisfatti. Tuttavia", conclude Doria, "sono convinto che con queste strategie e con questi nuovi farmaci si potrà migliorare ulteriormente la prognosi dei nostri pazienti".

Alessandra Terzaghi

LUPUS, BELIMUMAB EFFICACE SUL DANNO D'ORGANO PER ALMENO 5 ANNI

Nei pazienti con lupus eritematoso sistemico, l'anticorpo monoclonale belimumab appare efficace contro la progressione del danno d'organo, anche a lungo termine. Lo evidenziano i risultati di un'analisi ad interim di due studi, presentata durante i lavori del congresso della European League Against Rheumatism (EULAR), appuntamento di punta della reumatologia mondiale, terminato di recente a Roma.

In quest'analisi, nei pazienti - tutti con lupus moderato o grave - trattati con l'anticorpo monoclonale belimumab più la terapia standard per 5 anni si è registrata una bassa incidenza di peggioramento del danno d'organo, a fronte di una bassa incidenza di eventi avversi.

Contrastare la progressione del danno d'organo è un obiettivo di estrema importanza nella cura del lupus, perché questo parametro è predittivo di ulteriore danno, aumento della mortalità, riduzione della qualità di vita e calo della produttività lavorativa dei pazienti.

Per questo motivo, un gruppo di autori guidato da **Ian N. Bruce**, dell'Università di Manchester, ha valutato la sicurezza a lungo termine di belimumab in combinazione con la cura standard e il danno d'organo dopo 5 anni di trattamento in un gruppo di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico.

A tale scopo, il team ha analizzato i dati ad interim aggregati di due studi in aperto nei quali sono stati arruolati pazienti che avevano completato i due trial registrativi BLISS-52 e BLISS-76. I partecipanti sono stati trattati con belimumab più la terapia standard ogni 4 settimane e controllati ogni 48 settimane (cioè una volta all'anno) per valutare il danno d'organo, misurato con lo SLICC Damage Index (SDI).



Professor Ian Bruce

GUARDA L'INTERVISTA

All'estensione a lungo termine hanno partecipato 998 pazienti, di cui la stragrande maggioranza di sesso femminile (940, il 94,2% del campione), con un'età media (DS) di 38,7 (11,49) anni e malati in media da 6,69 (6,24) anni. Il punteggio medio (DS) dell'indice SELENA-SLEDAI, utilizzato per misurare l'attività della malattia, era pari a 8,2 (4,18) e quello dello SDI pari a 0,7 (1,19).

"Si tratta di una popolazione molto ampia, arruolata in centri sparsi in tutto il mondo: Nordamerica, Sudamerica, Estremo Oriente ed Europa; al trial hanno partecipato anche pazienti italiani" ha spiegato Bruce in un'intervista a noi di Pharmastar.

Al basale 411 pazienti (il 41,2%) avevano danno d'organo; di questi, 235 (il 23,5%), avevano un

punteggio dello SDI pari a 1 e 176 (il 17,6%) un punteggio ≥ 2 .

Dopo 5-6 anni, i pazienti analizzabili erano 403; di questi, 343 (l'85,1%) non hanno mostrato alcuna variazione rispetto al valore basale del punteggio dello SDI; 46 (l'11,4%) hanno fatto registrare un aumento di un'unità, 13 (il 3,2%) un aumento di due unità e uno solo (lo 0,2%) un aumento di tre unità.





“In quest'estensione a 5 anni, l'aumento medio del punteggio dello SDI rispetto al basale nell'intero campione è risultato pari a 0,19 (0,481), che è un valore relativamente basso per una coorte di pazienti con lupus e inferiore rispetto a quello delle coorti storiche, le uniche con le quali si può fare un paragone” ha sottolineato l'autore. Infatti, ha specificato il reumatologo, “questo è il primo studio in cui si è valutato l'effetto sul danno d'organo a lungo termine di un biologico nel lupus”.

Bruce e i colleghi hanno anche stratificato i partecipanti in due gruppi, a seconda della presenza o meno di un danno d'organo già al basale.

Nel gruppo di 162 pazienti che fin dall'inizio presentavano tale danno, 132 (l'81,5%) non hanno mostrato alcun cambiamento del punteggio dello SDI rispetto al dato iniziale; 22 (il 13,6%) hanno fatto registrare un aumento di un'unità, 8 (il 4,9%) un aumento di due unità e nessuno ha mostrato un aumento di tre unità. In questo gruppo la variazione media del punteggio dello SDI rispetto al basale è risultata pari a 0,23 (0,529).

Tra i 241 pazienti che al basale non mostravano alcun danno d'organo, 211 (l'87,6%) non hanno mostrato alcuna variazione del punteggio dello SDI rispetto all'inizio; 24 (il 10%) un aumento di

un'unità, 5 (il 2,1%) un aumento di due unità e uno solo un aumento di tre unità. Inoltre, la variazione media del punteggio dello SDI rispetto al basale è risultata pari a 0,15 (0,444).

Sul fronte della sicurezza e tollerabilità, 433 pazienti (il 43,4%) hanno manifestato un evento avverso correlato al farmaco. I più comuni sono stati le infezioni (verificatesi in 282 pazienti, il 28%) e i disturbi gastrointestinali (riferiti da 139 pazienti, il 14%).

Tra coloro che hanno sviluppato un'infezione, 23 (il 2%) hanno avuto un'infezione opportunistica aggiudicata, quattro (lo 0,4%) un'infezione opportunistica grave e 87 (l'8,7%) un'infezione da herpes zoster.

Inoltre, 88 pazienti (l'8,8%) hanno interrotto il trattamento con belimumab per via di un evento avverso e durante il periodo dello studio ci sono stati 11 decessi.

“In quest'estensione non sono emerse nuove problematiche di sicurezza rispetto a quelle già riferite durante gli studi di fase III e anche in quelli precedenti di fase II, nemmeno in termini di infezioni opportunistiche” ha riferito Bruce.

Sulla base dei risultati ottenuti, gli sperimenta-

tori concludono che nei pazienti con lupus moderato o grave, il trattamento con belimumab per 5 anni, in aggiunta alla terapia standard, si è dimostrato altamente efficace nel contrastare la progressione del danno d'organo, con un profilo di sicurezza e tollerabilità gestibile.

Inoltre, aggiungono gli autori, è importante sottolineare che nei pazienti con danno d'organo pre-esistente all'inizio dello studio, le percentuali di coloro che hanno manifestato un peggioramento del danno sono risultate simili a quelle registrate nei pazienti senza alcun danno di base.

“Questi dati portano a ipotizzare che se si usa un trattamento più mirato per la cura del lupus si può ridurre l'accumulo del danno, in parte perché si controlla meglio l'attività della malattia, in parte perché, come dimostrato dai dati combinati di diversi studi su belimumab, il trattamento con il biologico può ridurre l'esposizione complessiva agli steroidi. L'insieme di questi due fattori potrebbe contribuire a spiegare parte dei nostri risultati” ha detto Bruce.

“I dati andranno analizzati formalmente più a fondo, ma certamente suggeriscono che terapie più mirate potrebbero avere un effetto benefico a lungo termine in questa popolazione di pazienti” ha concluso il reumatologo.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

I.N. Bruce, et al. 5-year organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. Ann Rheum Dis. 2015;74(Suppl2): 142.

ARTRITE REUMATOIDE, LA RISPOSTA AL “BIOLOGICO” SI PREDICE GRAZIE AGLI AUTOANTICORPI

È arrivato il momento di parlare, come dice il presidente degli Stati Uniti Barak Obama, di medicina di precisione anche nell'artrite reumatoide (AR)? Potremmo essere molto vicini a questo obiettivo in base alle relazioni presentate nel corso del simposio “Unlocking the potential to predict treatment outcomes: autoantibodies and other predictors of RA disease progression”, tenutosi all'interno del XVI congresso annuale EULAR a Roma.

“Possiamo realisticamente soddisfare alcuni unmet clinical needs aumentando significativamente il livello di risposta ai criteri ACR 20/50 e 70 e minimizzando così la progressione della malattia grazie a nuovi farmaci e utilizzando più efficacemente dei predittori di risposta e/o di tossicità” spiega Michael H. Schiff, Department of Rheumatology, University of Colorado. Il trattamento dovrebbe puntare, secondo lo specialista statunitense, a raggiungere il target della remissione o comunque della minore attività possibile di malattia in ogni paziente. Risulta pertanto cruciale l'interpretazione corretta dei marker di prognosi negativa. “Secondo i criteri EULAR” prosegue Schiff “si parla di prognosi negativa in presenza di uno stato di attività di malattia, di positività agli autoanticorpi,

come fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti-citrullina (ACPA o anti-CCP) e di precoce danno articolare. Stando ai criteri ACR, la prognosi si definisce negativa in caso di limitazione funzionale, presenza di malattia a livello extra-articolare, di positività a FR e ACPA ed erosioni ossee alla radiografia”.

In particolare è un'acquisizione ormai assodata che la positività agli ACPA si associa a una prognosi peggiore (cioè attività di malattia e progressione radiografica).

“I dati dei registri di pratica clinica relativi ai pazienti con AR e quelli degli studi prospettici non di intervento hanno identificato diversi fattori prognostici di risposta ai trattamenti, in special modo ai biologici, e di mantenimento della terapia, che corrispondono a caratteristiche dei pazienti al basale da tenere in considerazione”, dice Jacques-Eric Gottenberg, Department of Rheumatology, Strasbourg University, Hospital (Francia) “Queste caratteristiche includono le comorbidità, la durata della malattia, il numero e il tipo di terapie biologiche pregresse e terapie concomitanti con DMARD di sintesi, l'attività della malattia e la positività agli anti-CCP”.



Intervistato all'EULAR, il dottor **Ennio Favalli** ha dichiarato ai microfoni di Pharmastar: "Gli anticorpi anticitrullina (ACPA) sono un biomarker relativamente nuovo che abbiamo in essere sia per la diagnosi dell'artrite reumatoide (AR) - tanto è vero che sono inseriti nei nuovi criteri classificativi EULAR-ACR - sia per la prognosi, perché rappresentano un elemento in grado di identificare le forme di AR più rapidamente progressive. Sono quindi molto utili per identificare le forme di malattia da trattare in maniera più aggressiva fin dall'inizio. Tuttavia la loro rilevanza non si limita alla determinazione di positività o negatività ma anche del titolo anticorpale, dato che titoli più elevati si associano a una progressione di malattia nettamente maggiore".

Nel caso di utilizzo di abatacept, farmaco biologico che modula selettivamente un segnale chiave di costimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T esprimenti l'antigene CD28, è stato dimostrato che la positività agli anti-CCP predice la risposta secondo i criteri EULAR e si associa a un più elevato tasso di mantenimento della terapia a 6 mesi. Questo riscontro è stato osservato anche in caso di positività al FR e la doppia positività (anti-CCP e FR) è stata vista associarsi al minor rischio di discontinuazione di abatacept.

"Il livello e la specificità degli epitopi degli ACPA aumenta prima dell'instaurarsi dei sintomi clinici di AR e rappresentano elementi predittivi di malattia più aggressiva" afferma Tom Huizinga, Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Olanda. "I risultati di studi clinici con farmaci biologici hanno permesso di comprendere l'associazione tra presenza e titolo al basale di autoanticorpi e risposta al trattamento, così come il legame tra sierconversione (da positività a negatività della rilevazione di autoanticorpi) e outcome clinici".

Il professor Huizinga cita in particolare i risultati di due studi clinici di fase IIIb, **AVERT** (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment) e **AMPLE** (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naïve rheumatoid arthritis Subjects With Background Methotrexate).

Gli studi hanno coinvolto pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a grave e biomarkers di malattia aggressiva, quali ACPA e FR.

Un'analisi post-hoc dallo studio AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment) ha dimostrato che in pazienti trattati con abatacept più MTX la percentuale di quelli che ha mantenuto la remissione definita in base al DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) dopo interruzione del farmaco è risultata più alta in pazienti con durata di malattia uguale o inferiore ai tre mesi (33%), rispetto ai pazienti con durata di malattia più lunga (da 3 a 6 mesi, 14,7%; oltre 6 mesi, 10,2%). Una durata di malattia inferiore si è associata anche con una risposta clinica più rapida.

I dati esplorativi dello studio AVERT hanno valutato l'impatto di abatacept più MTX su differenti tipi di ACPA e l'eventuale correlazione con la risposta clinica. Questi dati suggeriscono che abatacept in combinazione con MTX è più efficace nei pazienti che all'inizio dello studio erano positivi per ACPA di tipo



Dottor Ennio Favalli

GUARDA L'INTERVISTA

IgM (Immunoglobulina M) rispetto a quelli che erano negativi per quel tipo di anticorpo nonché in quelli con sier-conversione (da ACPA positivi a negativi) nel tempo rispetto a quelli senza sier-conversione (il 61,5% ha raggiunto la remissione booleana rispetto al 41,2%), suggerendo che l'impatto sugli ACPA è associato a un beneficio clinico per i pazienti con AR.

Un'analisi esplorativa dello studio AMPLE suggerisce, poi, che livelli più alti di ACPA al basale sono correlati a una migliore risposta clinica con abatacept più MTX rispetto al biologico anti-TNF (adalimumab) più MTX.

Questa analisi post-hoc ha valutato i Patient Reported Outcomes (PROs) in 388 pazienti raggruppati in quartili in base a livelli crescenti degli ACPA (Q1 = 28-235 AU/ml; Q2 = 236-609 AU/ml; Q3 = 613-1046 AU/ml; Q4 = 1060-4894 AU/ml). I pazienti per quartile erano 97.

I PROs valutati includevano dolore, qualità della vita, disabilità e funzione fisica. Sono state osservate differenze significative nella risposta tra i pazienti nel quartile con il livello più alto (Q4) verso i Q1-3 in termini di DAS28 (PCR) e HAQ-DI ($P = 0,003$ e $P = 0,021$, rispettivamente) nel braccio trattato con abatacept, mentre con l'anti-TNF le differenze di trattamento tra Q4 e Q1-3 non hanno raggiunto la significatività ($P = 0,358$ e $P = 0,735$).

"Questi dati sono tra i primi a dimostrare il possibile impatto di una terapia biologica sugli ACPA nelle fase precoci dell'artrite reumatoide caratterizzata da elevata attività autoimmune e dalla presenza di autoanticorpi" sottolinea



Huizinga “I risultati forniscono ulteriori indicazioni sul ruolo dei markers di risposta biologica per definire la malattia e gestire la terapia”. Un passo significativo in avanti, quindi, verso una cura sempre più individualizzata.

Che cosa sono gli anticorpi anti-CCP

Gli ACPA, anticorpi anti citrullina (o anticorpi anti peptide ciclico citrullinato, CCP) sono immunoglobuline dirette verso l'antigene costituito da un peptide citrullinato ciclico. Gli anticorpi anti-CCP riconoscono una proteina epiteliale comune, la filaggrina, soggetta ad una modificazione enzimatica post-trascrizionale che comporta la sostituzione di alcuni residui di arginina con altri di citrullina. L'aminoacido citrullina presente nella filaggrina si è rivelato un componente importante dell'epitopo antigenico di queste molecole divenendo l'antigene di scelta come substrato in test immunoenzimatici (ELISA).

I kit di seconda e terza generazione utilizzano tutti lo stesso substrato antigenico con una sovrapposibilità di sensibilità e specificità.

I test immunoenzimatici per il dosaggio degli anti-CCP hanno una sensibilità di circa il 75% mentre la specificità è compresa tra il 90 e il 99%, mentre quelli per il fattore reumatoide hanno sensibilità del 70-80% e specificità del 70%.

La citrullinazione è un processo biochimico in cui i residui di arginina della filaggrina (proteina filamentosa aggregata coinvolta nella organizzazione del citoscheletro delle cellule degli epitelii squamosi) vengono deaminati a citrullina tramite l'enzima peptidil arginina deaminasi. In seguito a queste modificazioni la profilaggrina viene clivata in frammenti di filaggrina che contengono i resi-

dui citrullinati riconosciuti dagli anticorpi specifici. La filaggrina non è presente nella membrana sinoviale, ma altre proteine possono essere citrullinate allo stesso modo e quindi essere legate dagli stessi anticorpi (reattività crociata).

Gli anticorpi anti-CCP potrebbero avere un importante ruolo patogenetico nella AR: a livello articolare sono presenti numerose proteine citrullinate in grado di determinare l'attivazione dei linfociti specifici presenti a livello sinoviale. È stato recentemente dimostrato che i linfociti sinoviali di pazienti affetti da AR producono spontaneamente anticorpi anti-CCP. La citrullinazione delle proteine è un evento riconducibile anche ai fenomeni apoptotici, notoriamente associati agli eventi autoimmunitari.

Da un punto di vista prognostico, la presenza di ACPA è associata allo sviluppo di artrite erosiva. L'individuazione di questi anticorpi ha notevole potenzialità clinica nel selezionare i pazienti con artrite precoce da sottoporre a trattamenti terapeutici aggressivi. L'utilizzo combinato in associazione con il FR, marcatore sensibile ma non molto specifico aumenta significativamente la sensibilità diagnostica (molto utile in quel 20% di AR con FR negativo). La contemporanea positività a FR e CCP ha, infatti, un valore predittivo positivo quasi del 100%. Il grande pregio degli anticorpi anti-CCP è quello di essere riscontrabili nel siero dei pazienti fino a 10 anni prima della comparsa dei sintomi, quindi permettendo di individuare una popolazione di soggetti particolarmente a rischio di AR.

La presenza di ACPA rappresenta dunque un biomarker di estrema utilità per il clinico poiché fornisce informazioni riguardo quali pazienti avranno la possibilità di sviluppare forme persistenti e forme erosive.



SPONDILOARTRITE ASSIALE NON-RADIOGRAFICA

Un excursus su classificazione, diagnosi e novità terapeutiche

Le spondiloartriti (SpA) rappresentano un gruppo di malattie croniche infiammatorie di natura autoimmune che condividono alcune caratteristiche cliniche e genetiche comuni, dal coinvolgimento dello scheletro assiale (articolazioni sacroiliache e rachide), un pattern caratteristico di coinvolgimento delle articolazioni periferiche (di solito monoartriti o oligoartriti asimmetriche che coinvolgono in maniera predominante le articolazioni delle estremità inferiori), la presenza di entesite, dattilite, presenza di manifestazioni extra-articolari tipiche come l'uveite acuta anteriore, la psoriasi, le malattie infiammatorie intestinali (Crohn e colite ulcerosa), nonché l'associazione con l'antigene HLA-B27.

Classificazione delle SpA

La classificazione delle SpA ha subito un vero e proprio rivolgimento nel corso degli ultimi anni, come ha ricordato ai microfoni di PharmaStar il dottor **Ignazio Olivieri**, direttore del Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata e attuale presidente della SIR (Società Italiana di Reumatologia).

“Partiamo dalla spondilite anchilosante (AS), la forma più tipica delle spondiloartriti sieronegative, una malattia infiammatoria cronica a eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente lo scheletro assiale (articolazioni sacroiliache e colonna vertebrale) ma che può coinvolgere anche le articolazioni e le entesi periferiche. Negli anni Ottanta, i criteri diagnostici vigenti per diagnosticare la condizione di AS prevedevano il riscontro di una sacroileite bilaterale di grado 2 (monolaterale di grado 3) mediante radiografia in antero-posteriore del bacino. Tuttavia, dal momento in cui il paziente comincia a lamentare dolore (dovuto a lombalgia infiammatoria) a quello in cui si documenta radiograficamente la presenza di ileite, intercorrono 3-4 anni, con la conseguenza che l'applicazione dei vecchi criteri diagnostici (criteri modificati di New York) (1) portava a porre diagnosi tardiva di AS”.

“I nuovi criteri ASAS, di recente introduzione (2) – continua il dr. Olivieri – classificano, invece, le SpA (compresa l'AS) in base alla manifestazione clinica predominante: assiale o periferica. Inoltre, in forza dei nuovi criteri, non si parla più di AS ma di SpA assiale non-radiografica e radiografica”.

La SpA assiale non radiografica è una malattia invalidante che si manifesta principalmente con lombalgia infiammatoria e può essere accompagnata dalla presenza del gene HLA-B27, da artrite e da infiammazione agli occhi e/o del



Dottor Ignazio Olivieri

GUARDA L'INTERVISTA

tratto gastrointestinale. I pazienti con SpA assiale non radiografica hanno segni e sintomi simili a quelli dell'AS, ma senza evidenze radiografiche di danni strutturali all'articolazione sacroiliaca.

Conseguenze sulla diagnosi

L'utilizzazione dei criteri ASAS ha comportato la possibilità di diagnosticare la SpA all'esordio: “Grazie alla Risonanza Magnetica (RM)” spiega Olivieri “è possibile documentare già nella fase non-radiografica, quella, cioè, che precede la comparsa di alterazioni su una radiografia in antero-posteriore del bacino, la presenza di sacroileite”.

“Di fronte, quindi, a un sospetto di SpA in fase iniziale” continua Olivieri “occorre che nel paziente che si presenta a noi lamentando una lombalgia infiammatoria da almeno 3-4 mesi, soprattutto se è un paziente giovane (seconda-terza decade di vita), si proceda con: 1) la valutazione dell'anamnesi personale alla ricerca delle altre manifestazioni della malattia (interessamento periferico o presenza di manifestazioni extra-articolari); 2) la verifica della positività all'antigene HLA-B27; 3) l'esecuzione di una RM del bacino per rilevare l'eventuale presenza di sacroileite”.



Conseguenze sulla terapia

I farmaci biologici hanno rivoluzionato la terapia dell'AS nel paziente con sacroileite bilaterale e documentazione di malattia da almeno 4-5 anni.

“Questi farmaci” afferma Olivieri “sono efficaci contro il dolore, migliorano la qualità della vita e sono anche in grado di modificare/sopprimere l'edema osseo alle sacroiliache ed alla colonna vertebrale”.

“Tuttavia” aggiunge Olivieri “utilizzati quando il paziente ha già i sindesmofiti – come avveniva in passato in ragione della diagnosi tardiva di AS – non sono in grado di arrestare la progressione del danno radiologico nell'AS”.

Di qui il razionale d'impiego nelle SpA assiali non radiografiche: “Il loro impiego in questa fase, quando il danno non è ancora emerso” spiega Olivieri “potrebbe migliorare le condizioni del paziente da subito, anziché attendere 4-5 anni e vedere l'insorgenza di sacroileite. Inoltre, è verosimile che il loro impiego in questa fase possa ritardare o inibire la comparsa del danno radiologico”.

Novità terapeutiche nel trattamento delle SpA assiali non radiografiche

La nuova classificazione ASAS, con la distinzione delle SpA assiali in forme non radiografiche e radiografiche, ha consentito ad alcuni farmaci di poter ottenere l'autorizzazione al trattamento delle forme non radiografiche di SpA assiale.

Dei cinque farmaci biologici autorizzati in passato per il trattamento dell'AS (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol), tre hanno ricevuto l'autorizzazione anche per il trattamento della SpA non radiografiche: adalimumab, certolizumab pegol, ed etanercept. Recentemente a questi farmaci si è aggiunto anche golimumab (*l'informazione è giunta qualche giorno dopo la fine del congresso Eular, NdR*).

Nel corso del congresso dell'EULAR, sono stati presentati nuovi dati relativi all'impiego di golimumab (studio GO-AHEAD) (3-4) e certolizumab pegol (studio RAPID-ax-SpA – vedi box) (6-8) nel trattamento delle SpA non radiografiche.

Nel corso del congresso sono stati ripresentati i dati dello studio GO-AHEAD, alla base della recente approvazione europea per l'impiego nella spondilite assiale non radiografica.

GO-AHEAD è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, che ha arruolato 197 pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica diagnosticati non più di cinque anni prima dell'arruolamento e con dolore alla schiena da almeno tre mesi. I pazienti non avevano risposto adeguatamente alla terapia con FANS o non tolleravano tale trattamento.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con golimumab 50 mg ogni 4 settimane o placebo per via sottocutanea. Un totale di 93



pazienti assegnati a golimumab e 97 assegnati al placebo hanno completato le 16 settimane di terapia.

Passando a certolizumab, la sua efficacia nella sua SpA non radiografica è stata dimostrata nel trial registrativo RAPID-ax-SpA, un trial randomizzato, controllato vs. placebo, i cui dati della fase di estensione a 96 settimane, sono stati pubblicati all'inizio dell'anno (5).

Analisi post-hoc di questo trial hanno mostrato: 1) il soddisfacimento dell'outcome “remissione dell'infiammazione a livello del rachide e delle articolazioni sacroiliache” (6); 2) l'esistenza di fattori associati, all'inizio dello studio, con un danno strutturale di partenza più consistente (età, malattia di lunga durata, sesso maschile, BMI elevato) (7); 3) la scoperta di un'associazione tra le risposte cliniche e i miglioramenti degli outcomes riferiti dai pazienti con l'aumentata produttività sul posto di lavoro e a casa in pazienti affetti da SpA assiale e SA (8).

Bibliografia

1. van der Linden S et al. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
2. Rudwaleit M, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
Leggi: <http://ard.bmj.com/content/68/6/777.long>
3. Sieper J et al. *Presentazione poster EULAR 2015*. Numero di poster: THU0238.
4. Maksymowych WP et al. *Presentazione poster EULAR 2015*. Numero di abstract: AB0757.
5. Sieper J et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2014; doi: 10.1002/art.38973.
6. Braun J et al. *Presentazione poster EULAR 2015*. Numero di poster: OP0171.
7. van der Heijde D et al. *Presentazione poster EULAR 2015*. Numero di poster: THU0201.
8. van der Heijde D et al. *Presentazione poster EULAR 2015*. Numero di poster: THU0202.

CERTOLIZUMAB NELLA SPONDILITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA

Tre le presentazioni al congresso sull'impiego di certolizumab nel trattamento della SpA non radiografica, tutte analisi post-hoc del trial registrativo di fase III RAPID-AX-SPA, i cui risultati di efficacia e sicurezza a lungo termine sono stati pubblicati all'inizio dell'anno.

Di queste ne segnaliamo due di particolare rilievo clinico.

La prima si riferisce ad uno studio che ha valutato il raggiungimento della remissione dell'infiammazione a livello del rachide e delle articolazioni sacro-iliache, misurato mediante risonanza magnetica (RM) nonché l'esistenza di una associazione tra questo outcome e la remissione clinica nei pazienti del trial RAPID-AX-SPA sottoposti a 96 settimane di trattamento con certolizumab pegol.

I risultati hanno dimostrato che più della metà dei pazienti con infiammazione documentata a livello del rachide o delle articolazioni sacro-iliache e più di un terzo di pazienti con infiammazione in entrambe le sedi ha raggiunto l'outcome della remissione infiammatoria documentata mediante RM a 12 settimane. La remissione dell'infiammazione si è mantenuta sostenuta fino a 96 settimane (periodo di estensione del trial).

Lo studio ha anche documentato, a 96 settimane, una limitata concordanza tra la remissione clinica e quella infiammatoria, documentata mediante RM: in particolare, è emerso che, mentre la remissione infiammatoria a livello del rachide era più frequente nei pazienti in remissione clinica, quella infiammatoria a livello delle articolazioni sacro-iliache o in entrambe



le sedi era indipendente dal raggiungimento della remissione clinica.

La seconda comunicazione si riferisce, invece, ad una valutazione post-hoc dello studio RAPID-AX-SPA sull'associazione esistente tra il miglioramento degli outcome clinici e quelli riferiti dal paziente con l'aumento della produttività al lavoro e a casa.

I risultati hanno confermato l'esistenza dell'associazione sopra menzionata, con un incremento della produttività al lavoro e a casa. Nello specifico, i miglioramenti rilevati relativamente all'indice ASQoL e le riduzioni clinicamente

significative delle limitazioni funzionali e del dolore, a seguito del trattamento con il farmaco, sono risultate associate ad una riduzione dell'assenteismo dal posto di lavoro e della produttività lavorativa. Tali benefici sono stati di entità maggiore nei soggetti responder al trattamento, rispetto ai non responder.

Bibliografia

1. Braun J et al. Presentazione poster EULAR 2015. Numero di poster: OP0171.
2. van der Heijde D et al. Presentazione poster EULAR 2015. Numero di poster: THU0202.

SPONDILITE ANCHILOSANTE, CONFERME PER SECUKINUMAB

In una comunicazione presentata al congresso EULAR, sono stati resi noti i risultati a un anno del trial registrativo MEASURE 2 sull'impiego di secukinumab, un anticorpo monoclonale anti-IL-17, nella spondilite anchilosante (AS) (1). Il trial in questione, presentato in occasione del meeting annuale dell'American College of Rheumatology alla fine dello scorso anno (2), aveva già mostrato come il trattamento con secukinumab 150 mg, a 16 settimane, fosse in grado di soddisfare l'endpoint primario dello studio, ovvero il raggiungimento della risposta ASAS20 - uno strumento standard utilizzato per valutare il miglioramento clinico in AS - in una proporzione di pazienti significativamente più elevata rispetto a quella rilevata nel gruppo placebo (61,1% vs 28,4%; $P < 0,001$).

I risultati presentati al congresso EULAR sono relativi alla nuova randomizzazione dei pazienti prima allocati a gruppo placebo, al trattamento mensile con secukinumab al dosaggio di 150 o 75 mg.

I nuovi dati a un anno, presentati nel corso del congresso EULAR, hanno sostanzialmente confermato i dati precedenti: il 73,8% dei pazienti in trattamento con il farmaco al dosaggio mensile di 150 mg ha raggiunto la risposta ASAS20 a un anno, insieme a un miglioramento degli indici legati alla funzione fisica e alla qualità della vita. Lo studio ha documentato anche il raggiungimento della risposta ASAS40 in una percentuale rilevante di pazienti (57,4%).

Secukinumab (AIN457) è un anticorpo monoclonale interamente umano che si lega selettivamente all'interleuchina-17A (IL-17A) e la neutralizza.



Il farmaco in questione è il primo inibitore di IL-17A con risultati di fase III positivi nel trattamento dell'AS. Gli studi mostrano come IL-17A giochi un ruolo chiave nel guidare la risposta immunitaria dell'organismo in presenza di psoriasi e di altre artriti infiammatorie, come l'AS.

L'AS è un'artrite infiammatoria cronica a eziologia genetica e autoimmune che causa mal di schiena, artrite periferica ed entesite. I pazienti affetti da questa condizione soffrono spesso di dolore cronicizzante e di rigidità a livello del rachide e delle articolazioni periferiche a partire dalla seconda-terza decade di vita.

Allo stato attuale sono poche le opzioni terapeutiche disponibili per le persone con AS e vi è un significativo bisogno insoddisfatto di opzioni terapeutiche alternative. Fino al 40% dei pazienti, infatti, presenta una risposta insufficiente o nulla all'attuale standard di cura con gli anti-TNF (3).

I benefici clinici con secukinumab non sono stati osservati solo in pazienti che non erano stati precedentemente trattati con terapie anti-TNF, ma anche in pazienti che avevano una risposta inadeguata o intolleranza agli anti-TNF.

Bibliografia

1. Sieper et al. EULAR Annual Meeting, Rome Italy, 2015. Oral presentation (presentation number 168)
2. Sieper J et al. ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, MA, USA, 2014. Poster presentation (presentation number 536).
3. Dougados M et al. Lancet. 2011; 377:2127-37. Leggi: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2960071-8/abstract>

SCLEROSI SISTEMICA E MICROBIOTA, C'È UN COLLEGAMENTO?



I risultati di uno studio presentato al congresso annuale della European League Against Rheumatism (EULAR) hanno mostrato che le persone con sclerosi sistemica hanno nel loro colon una 'firma batterica' unica, se confrontate con persone sane.

Questi risultati suggeriscono che i cambiamenti nell'ecologia dell'intestino potrebbero contribuire ai sintomi clinici della SSc, e potrebbero essere usati per diagnosticare la condizione e nello sviluppare trattamenti alternativi.

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune che colpisce più organi. Fino al 90% delle persone con SSc soffre di problematiche che interessano il tratto gastrointestinale (GIT) e che provoca sintomi che vanno dal reflusso, difficoltà a deglutire e sensazione di gonfiore, diarrea, costipazione e incontinenza fecale. Le disfunzioni del GIT sono la principale causa di morte per i pazienti con SSc.

Mentre l'eziologia della SSc legata alla disfunzione del GIT inferiore resta inafferrabile, l'evidenza suggerisce che la proliferazione batterica è una caratteristica della SSc. Tuttavia, nessuno studio ha finora esaminato direttamente il consorzio microbico (specie microbiche) colico di pazienti SSc.

Questo studio ha avuto l'obiettivo di confrontare la composizione microbica del colon di pazienti con SSc rispetto a controlli sani. È stato anche determinato se

le alterazioni della composizione microbica sono associate a sintomi del tratto GIT inferiore e alla SSc.

“Anche se la disfunzione del tratto gastrointestinale è una delle principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti, la sua eziologia è sempre rimasta inafferrabile” ha sottolineato Elizabeth Volkmann, ricercatrice presso l'Università della California di Los Angeles, durante la presentazione del lavoro al congresso EULAR.

A tal fine sono stati ammessi a partecipare allo studio pazienti adulti sclerodermici (17 soggetti) che non avevano controindicazioni alla colonscopia. I pazienti sono stati esclusi se in terapia antibiotica cronica. I controlli sani (17 individui) sono stati abbinati per età e sesso ai pazienti SSc (1:1).

Al basale, i partecipanti sono stati sottoposti a una colonscopia di lavaggio della mucosa e sono stati ottenuti dei campioni del cieco e del sigma. I pazienti hanno, inoltre, completato il questionario UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract (UCLA SCTC GIT) 2.0, per valutare gravità dei sintomi GIT al momento della colonscopia.

Da questi campioni è stato determinato il microbiota con sequenziamento. Le unità tassonomiche operative (OTU) sono state selezionate tramite il database Greengenes al 97% di identità.

Le somiglianze tra comunità microbiche in gruppi di campioni sono state determinate con confronti tra taxa.

I risultati hanno mostrato che 17 pazienti con sclerosi sistemica (88% femmine; età media 52,1 anni; durata mediana della malattia 7,1 anni) sono stati sottoposti a colonscopia.

Le medie (SD) dei punteggi GIT 2.0 sono state: totale: 0,7 (0,6); distensione/gonfiore: 1,5 (0,9); soilage fecale 0,5 (0,9); diarrea 0,4 (0,6); interazioni sociali 0,5 (0,5); benessere emotivo 0,5 (0,7); stipsi 0,7 (0,7).

Sono state osservate significative differenze nelle comunità microbiche nei pazienti SSc rispetto ai controlli sani sia nel cieco ($R^2 = 0,9$, $P = 0,001$) che nel sigma ($R^2 = 0,9$, $P = 0,002$).

I confronti a coppie tra SSc e campioni sani hanno dimostrato numerose differenze significative nei generi batterici del cieco e del sigma.

Similmente ai pazienti con stati infiammatori cronici, come la malattia infiammatoria intestinale (IBD), i pazienti con SSc mostravano diminuzione di alcuni generi (batteri normalmente presenti), come ad esempio *Bacteroides* e *Faecalibacterium*, e una maggiore presenza di generi patogeni, come ad esempio *Enterobacteriales* e *Fusobacterium*, rispetto ai controlli sani (in cieco e sigma).

Tuttavia, i pazienti con SSc mostravano un aumento del *Bifidobacterium* in sigma e cieco, che è in genere scarso nei pazienti con IBD.

“Abbiamo osservato una maggiore abbondanza delle specie *Erwinia* e *Trabulsiella* in pazienti con i sintomi più gravi. Questo suggerisce non solo che ci sono differenze nella composizione dei microbiota tra i pazienti con SSc e i controlli sani, ma anche che queste differenze possono contribuire a sintomi clinici “ ha evidenziato la Volkmann.

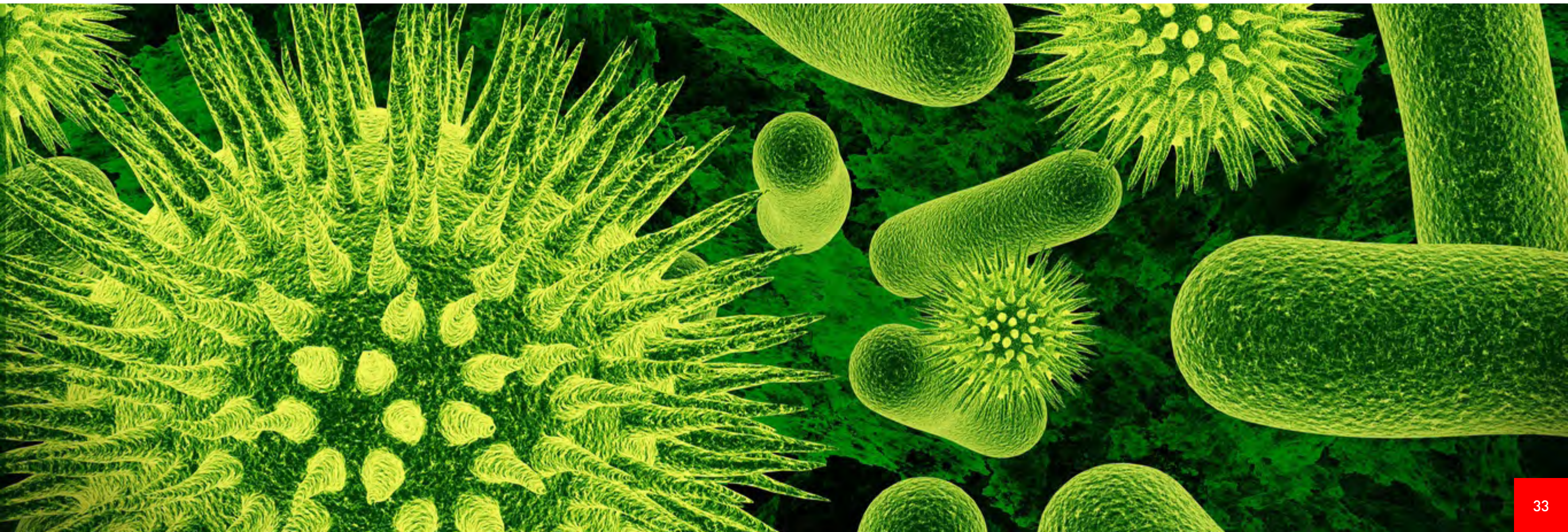
In conclusione, ha sottolineato la ricercatrice: “Crediamo che indagare ulteriormente questa firma microbica specifica abbia il potenziale per portare a migliori strumenti diagnostici e di trattamento per una condizione veramente debilitante. La sostituzione di batteri sani attraverso integratori probiotici potrebbe rappresentare una potenziale terapia. La terapia con probiotici dovrebbe essere usata per indirizzare solo le specie che sono diminuite, anche se molti probiotici commerciali sono ricchi di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* che sono stati trovati aumentati in diversi pazienti con SSc”.

Il gruppo della Volkmann sta continuando gli studi in questa popolazione per valutare i cambiamenti nel microbioma nel corso di un anno e si aspettano i risultati ai prossimi incontri scientifici.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Volkmann E et al., *Systemic sclerosis is associated with a unique colonic microbial consortium*. EULAR 2015; Rome: Abstract OP0213



MALATTIE SENZA DIGNITÀ



Una mostra fotografica sulla realtà quotidiana delle malattie reumatiche

Sono fotografie poetiche, a volte tristi e a volte piene di speranza e di voglia di vivere. Raccontano la vita quotidiana e soprattutto le emozioni dei quasi 5 milioni di persone che in Italia soffrono di una malattia reumatica, spesso persone molto giovani, contrariamente a quanto si crede di solito.

Sono le immagini di 'Malattie senza dignità', una mostra fotografica organizzata dal **Collegio dei Reumatologi Ospedalieri e territoriali Italiani** (CROI) e dall'**ANMAR**, (Associazione Nazionale dei Malati Reumatici) allo scopo di porre l'attenzione sul tema delle patologie reumatiche, caratterizzate da sofferenze

non solo fisiche ma spesso anche emotive: isolamento, incomprensioni e mancato riconoscimento.

L'esposizione fotografica, è stata inaugurata il 10 giugno a Roma al Senato della Repubblica, nella sala Capitolare del chiostro del convento di Santa Maria sopra Minerva, in piazza della Minerva 38. Si tratta di un giorno importante perché a Roma lo stesso giorno ha preso il via il congresso europeo di reumatologia, il più importante al mondo su questa area terapeutica.

Ma perché dare questo titolo alla mostra? "Le malattie reumatiche, di solito, sono considerate malattie di poco conto, malattie da considerare meno importanti perché hanno una bassa mortalità, forse un basso impatto emotivo sulla classe non medica ma forse anche sulla stessa classe medica". Dichiara il dottor **Stefano Stisi**, presidente del CROI "Di solito, le malattie reumatiche vengono considerate un po' le malattie del vecchietto, le malattie di poco impegno, mentre noi sappiamo benissimo che le malattie reumatiche sono la prima causa di disabilità in Italia, sono le malattie più frequenti e non sono assolu-

tamente le malattie da vecchietti. Interessano maggiormente la popolazione maschile e femminile di età media, intorno ai 40, 50 anni di età, in età lavorativa e quindi sono la prima causa di assenza dal lavoro”.

Attraverso 50 pannelli fotografici realizzati da Roberto Murgia, reumatologo e fotoblogger, la mostra racconta i disagi e le sofferenze di chi è stato colpito da alcune tra le 150 patologie ‘reumatiche’, spesso confuse con le inevitabili conseguenze dell’età che avanza. In realtà questo gruppo di malattie, fortemente limitanti della libertà di movimento e dell’autonomia delle persone, colpisce diverse fasce di età, soprattutto i giovani adulti di sesso femminile, comportando disabilità, ricoveri, lunghissime cure e costi sociali molto alti.

“Con questa iniziativa vogliamo portare l’attenzione della pubblica opinione sui tanti malati reumatici che spesso sono condannati all’isolamento e alla sofferenza” dichiara Stisi “Anziché parlare di scienza e dell’avanzamento delle cure, oggi sempre più efficaci, abbiamo voluto puntare sugli aspetti più personali. Per riflettere insieme e per poi passare all’azione, ciascuno nel suo ambito, per far sì che queste persone abbiano una vita sempre più attiva ed escano dall’isolamento”.



Dottor Roberto Murgia

GUARDA L'INTERVISTA

“Queste fotografie, alcune offerte da amici fotografi, raccontano la vita quotidiana di chi soffre di una malattia reumatica”. Dichiara il dottor **Roberto Murgia** “Spesso ho usato l’arma della metafora, per raccontare attraverso oggetti della vita quotidiana gli stati d’animo, i pensieri, le emozioni. Le fotografie poi sono accompagnate da frasi prese da opere d’arte, più o meno note, per creare un percorso, un racconto”.

Non è quindi un atlante di medicina? “No, non abbiamo voluto fare un atlante di medicina” prosegue Murgia “Abbiamo voluto fare un’operazione di comunicazione sociale in cui, in maniera indiretta, vengono colti i sentimenti e le potenziali energie da riscoprire da parte degli ammalati, esprimendoli attraverso le fotografie. Ci sono alcuni ritratti, pochi, di pazienti reumatici che, in maniera estremamente sia gentile sia volenterosa sia collaborativa, si sono prestati a questa rappresentazione ma, soprattutto le fotografie rappresentano questi sentimenti in maniera indiretta”.

GUARDA L'INTERVISTA



Dottor Renato Giannelli

“La mostra vuole essere un momento in cui prestiamo attenzione ai malati reumatici” dice il dottor **Renato Giannelli** presidente di ANMAR “Il problema è che molto spesso i malati reumatici non sono conosciuti e vengono rappresentati con immagini che non piacciono perché esprimono il dolore di cui soffrono. Queste fotografie rappresentano gli stati d’animo dei pazienti e vogliono far capire che c’è una speranza per andare avanti.. Essere malati è una cosa grave ma è possibile convivere con la disabilità, avendo oggi delle cure che ci permettono di stare sempre meglio. Il messaggio positivo delle fotografie della mostra è proprio questo”.

Come sono state realizzate le fotografie? “La tecnica fotografica è una tecnica iphonografica” spiega Murgia “tutte le foto sono state realizzate con l’iphone, mediante un’App che è esclusiva per iPhone e che si chiama [Hipstamatic](#). Questo programma consente di ‘giocare’ con la luce e con i cromatismi, per creare scenari suggestivi e, a mio parere, più poetici. Abbiamo un gruppo internazionale che si chiama Hipstamatic Sardinia e alcune foto della mostra sono state prestate dai fondatori di questo gruppo, Simone Urresu e Maria Columbo, o da alcuni amici che appartengono a questo gruppo, Nicola Casamassima, Roberto Ursino e Divino Marquez”.

La mostra sarà itinerante e inizierà a Cagliari il 19 giugno, per poi seguire nel corso del 2015 e del 2016 le tappe dei corsi e dei convegni del CROI. Dopo Cagliari, le prossime mostre si terranno a Marina di Pietrasanta e Napoli. Parallelamente alla mostra itinerante, è stato realizzato un volume a cura dell’Editore Auxiliatrix, il ricavato della cui vendita sarà interamente devoluto per la realizzazione di progetti a favore dei malati reumatici.

Il ricavato di queste vendite in beneficenza andrà alle aziende ospedaliere e soprattutto alle aziende territoriali che attiveranno richieste di ore di specialistica ambulatoriale e di strumentario. Conclude Stisi “Vogliamo trasformare questa nostra attività in beneficenza in ore di specialistica ambulatoriale, cioè in un’assistenza maggiore e migliore di quella che oggi abbiamo”.



MALATTIE SENZA DIGNITÀ: INTERVISTA A STEFANO STISI

Dottor Stisi perché avete scelto questo titolo? Perché le malattie reumatiche sono senza dignità? Un'affermazione molto forte!

Le malattie reumatiche, a volte ancora, sono considerate patologie di poco conto, meno importanti perché hanno una bassa mortalità, forse un basso impatto emotivo sulla classe non medica ma forse anche nella stessa classe medica.

Di solito in ambiente di primo livello, in medicina generale, le malattie reumatiche vengono considerate un po' le malattie del vecchietto, quasi le malattie da poco impegno, mentre noi sappiamo benissimo che le malattie reumatiche sono la prima causa di disabilità in Italia, sono le malattie croniche più frequenti e non sono assolutamente le malattie da vecchietti. Difatti solo tre sulle più di 150 condizioni patologiche che si riconoscono nell'eterogeneo gruppo delle malattie reumatiche, interessano gli anziani: l'artrosi, l'osteoporosi e la polimialgia reumatica. Tutte le altre condizioni colpiscono tanto la popolazione maschile e femminile soprattutto nell'età media, intorno ai 40, 50 anni di età, in quell'età lavorativa che le fa essere anche la prima causa di assenza dal lavoro.

Le malattie reumatiche sono soprattutto malattie da bassa qualità di vita, perciò chi le ha ben ricorda e capisce perché non sono malattie indegne del nostro rispetto.

Noi volevamo sollevare proprio il problema di questi pazienti, individui, persone, che subiscono questa etichetta negativa di essere affetti da una malattia che non viene riconosciuta meritevole di dignità e che perciò non ha tanta importanza per essere curata.

Noi diciamo invece che è proprio l'opposto. È importantissima perché la qualità di vita dell'individuo viene prima di ogni altra cosa nella nostra società. Noi possiamo oggi far sì che il dolore non divenga ulteriore sofferenza per l'individuo.

E avete scelto la fotografia come modo di rappresentare queste malattie. Ma è un atlante medico o sono fotografie di tipo diverso?

Direi un atlante delle emozioni più che un atlante medico. Delle emozioni, all'inizio probabilmente negative ma poi sicuramente via via positive nel percorso di cura dei nostri pazienti. Tutti i nostri pazienti hanno un vero e proprio



Dottor Stefano Stisi

 **GUARDA L'INTERVISTA**

percorso. All'inizio il dolore, la sofferenza e l'isolamento che esse procurano, l'abbandono e poi via via, però, proprio il conoscere probabilmente una figura di specialista che può inquadrarti, che può curarti e darti oggi le cure appropriate - soprattutto in una fase precoce della malattia - significa modificarne il decorso e modificare anche il nostro aspetto psicologico nei confronti della malattia, che può anche momentaneamente darci dolore ma non farci prigionieri.

La malattia oggi viene gestita insieme al paziente. È più corretto dire che il progetto di cura ha il paziente al centro del progetto e non la malattia. Il paziente sa che abbiamo armi efficaci e che può ritornare a rientrare a fare le stesse attività che faceva prima di ammalarsi.

Quindi un percorso quello che attraverso le fotografie vuole essere un percorso di cura e direi ancor di più che un percorso di cura un percorso di guarigione. Terminiamo non a caso con un capitolo sull'ottimismo. Un capitolo fotografico dove pensiamo di mettere giù tutte le immagini delle persone che abbiamo curato.



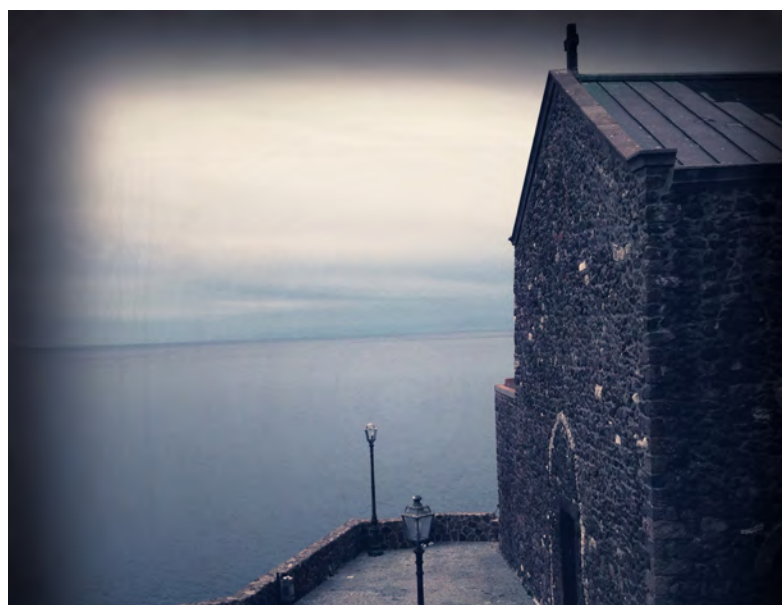
Magari non ci sono tutte, ma gli occhi dei nostri testimonial costituiscono il percorso virtuoso delle persone che hanno riconquistato la speranza e la fiducia nella medicina. Questo è molto importante per noi medici.

Bene, mi sembra un intento molto nobile. Ieri in Senato il progetto ha preso solo il via, non è certamente concluso, è appena iniziato. Quali sono le prossime tappe e soprattutto che obiettivo vi proponete con la mostra “malattie senza dignità”?

Ieri abbiamo voluto presentare nel contesto, secondo me, più istituzionale della nostra Repubblica questa iniziativa perché volevamo darle un profilo alto. Volevamo dire a chi ci amministra, ai nostri decisori, che noi siamo vicini ai nostri pazienti e che siamo partiti proprio da loro perché volevamo sensibilizzare chi decide per noi. Vogliamo far capire che il reumatologo è a fianco del proprio paziente e abbiamo iniziato con il Senato un percorso che continuerà nei prossimi giorni a Cagliari dove inauguriamo la prima mostra completa itinerante e poi continueremo con altre sedi: Marina di Pietrasanta, Firenze, Genova, Napoli, Benevento e così via. Ad oggi sono parecchie le sedi che ci hanno chiesto di ospitare questa iniziativa.

L'iniziativa dovrà raccogliere fondi attraverso la vendita del catalogo della mostra in beneficenza perché il ricavato di queste vendite in beneficenza andrà alle aziende ospedaliere e soprattutto alle aziende territoriali che attiveranno richieste di ore di specialistica ambulatoriale e di strumentario specifico. Spesso, soprattutto gli specialisti ambulatoriali non hanno nemmeno un pc, un notebook per seguire i dati dei propri pazienti.

Noi vorremmo soprattutto fornire di strumentario nuovo, un capillaroscopio e le tante altre attrezzature di prima istanza per gli ambulatori periferici. Vogliamo cioè trasformare questa nostra attività di beneficenza in ore di specialistica ambulatoriale, quindi in un'assistenza maggiore e migliore di quella che oggi abbiamo.



**CLICCA QUI PER VEDERE
LA FOTOGALLERY CON
LE OLTRE 100 IMMAGINI
DELLA MOSTRA.**



LA PARTECIPAZIONE DI ANMAR A EULAR 2015

Nella gestione delle malattie reumatiche, il ruolo delle associazioni dei pazienti è sempre più importante. Parliamo di questi temi con il dottor Renato Giannelli, presidente eletto di ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici), a Roma per il congresso annuale EULAR

Come si è caratterizzata la partecipazione di ANMAR al congresso EULAR di quest'anno?

Vorrei ricordare, innanzitutto, che ANMAR è socio membro di EULAR e rappresenta l'Italia nel PARE, la Federazione europea delle associazioni dei malati reumatologici. Mentre lo scorso anno, al congresso EULAR di Parigi avevamo presentato tre abstract, quest'anno la nostra partecipazione ai lavori congressuali si è caratterizzata per l'annuncio di un accordo di programma raggiunto tra le Associazioni pazienti nazionali e territoriali dell'universo 'reumatologia' e per la presentazione di un abstract discusso in una sessione congressuale, relativo ai percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA).

In cosa consiste l'accordo di programma tra le associazioni di pazienti nazionali e territoriali in Reumatologia?

Con questo accordo, siglato recentemente a Milano dai rappresentanti di 18 associazioni di pazienti reumatologici, nasce **'Malati Reumatici in Rete'**, un patto finalizzato alla realizzazione di un percorso comune di sensibilizzazione della popolazione e di progettualità condivisa a favore dei pazienti, con il quale ci presentiamo uniti al congresso per proporre richieste uniche e condivise alle Istituzioni.

Le 18 associazioni nazionali e regionali coinvolte pur mantenendo la loro autonomia operativa, collaboreranno a livello sia locale che nazionale, per attuare azioni che portino a un miglioramento delle condizioni del malato reumatico.

Da quest'anno si inizia con uno sforzo congiunto, che permetterà sia di rendere più incisive e mirate le iniziative delle singole associazioni sia di unire le forze per migliorare in modo più concreto la vita dei malati reumatici. In Europa esistono proficue collaborazioni tra le varie associazioni pazienti, come dimostrano importanti iniziative congiunte. È nostra intenzione raggiungere gli stessi risultati in Italia.

Tre le principali attività previste per quest'anno. La Rete si coordinerà per partecipare attivamente all'organizzazione della Giornata mondiale del Malato Reumatico, in occasione della quale verranno aperti presidi di reumatologia su tutto il territorio nazionale. La seconda iniziativa è l'organizzazione del congresso annuale, che si terrà in concomitanza con quello organizzato dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR): sarà un'occasione preziosa per fare il



Dottor Renato Giannelli

punto sul passato e valutare le necessità per il futuro. Inoltre la rete sarà impegnata attivamente nella presentazione dei PDTA a livello regionale. In particolare, le associazioni firmatarie, presenti nelle regioni interessate, saranno protagoniste negli eventi locali di presentazione del documento nazionale relativo al PDTA.

Questo è il primo anno, spero di un lungo percorso, che porterà i malati reumatici a presentarsi sempre più coesi. Io sono convinto che, se stiamo insieme, contiamo di più!

Quale è stato, invece, l'argomento dell'abstract presentato al congresso?

Nel corso di una sessione del PARE, la Federazione Europea delle Associazioni di Pazienti in Reumatologia, è stato presentato da Ugo Viora, presidente dell'Associazione Piemontese Malati Reumatici (AMaR Piemonte Onlus), un abstract relativo all'implementazione di un PDTA specifico per il trattamento delle malattie infiammatorie reumatiche e quelle autoimmuni (1).

I PDTA sono considerati dalla legge italiana uno degli strumenti di governance più innovativi per l'implementazione di corrette politiche sanitarie.

ANMAR, in collaborazione con Cittadinanzattiva, ha promosso in passato alcuni workshop per l'implementazione – con la partecipazione di tutti gli stakeholder coinvolti, dai rappresentanti delle categorie coinvolte nella gestione del malato reumatico (SIR, CROIR, MMG fisioterapisti), a quelli delle istituzioni (AGENAS, AIFA, Ministero della Salute, Assessori regionali alla Salute) – di un

PDTA per standardizzare diagnosi e trattamento e cura del paziente affetto da patologia reumatica in tutto il territorio italiano.

A tal riguardo, particolare attenzione è stata riposta, nell'implementazione del nuovo PDTA, all'ottimizzazione del processo che porta il paziente dal reumatologo, in ciò sostenuti dai preoccupanti risultati di alcune survey condotte sull'argomento, in base alle quali vi sarebbero dei ritardi notevoli dai primi sintomi alle cure effettive (da uno a tre anni per l'AR a 7-10 anni per la spondilite. Intanto la malattia progredisce e i danni non sono più reversibili.

Da ciò si deduce come sia estremamente importante far sì che ci sia un percorso nella sensibilizzazione e alla formazione dei primi interlocutori del SSN con i quali il paziente si trova ad interagire, ovvero i MMG.

Il nuovo PDTA elaborato lo scorso anno e ufficialmente presentato nel corso del congresso congiunto SIR-CROI 2014, è stato presentato anche alla conferenza Stato-Regioni ed auspichiamo una sua rapida implementazione a livello locale.

Al contempo, ANMAR ha iniziato a presentare il PDTA anche in alcune regioni, allo scopo di evitare una non corretta implementazione del PDTA con la costruzione delle Reti Assistenziali Reumatologiche, la cui implementazione è stata autorizzata dal Patto della Salute Stato-Regioni, sottoscritto lo scorso anno.

Abbiamo cominciato a presentare il progetto anche ad alcune regioni, iniziando dalla Sicilia, e stiamo lavorando anche con altre regioni in maniera tale da arrivare a questo obiettivo.

Ciò in quanto il patto della salute, a fine anno, ha dato mandato alle regioni di

costruire le cosiddette reti. Nel momento in cui viene costruita la rete, ad esempio quella reumatologica, ma non si tiene conto di come dovrebbero essere i PDTA, può darsi che questi non vengano implementati in maniera corretta.

Per questo vorremmo presentare i PDTA prima della definizione delle reti, in maniera tale che possano essere presi eventuali accorgimenti.

A tal proposito, con questo impegno vorremmo sfatare il preconcetto che vede nelle associazioni di pazienti come una controparte che si siede ai tavoli di discussione al solo scopo di lamentarsi per le cose che non vanno. Noi vogliamo dare un contributo costruttivo, nell'interesse del malato, facendo proposte concrete.

Nicola Casella

Bibliografia

Viora UG et al. Presentazione poster EULAR 2015. Numero di abstract: PARE0014.



NASCE 'MALATI REUMATICI IN RETE'

18 associazioni di pazienti stringono un patto

Un accordo di programma tra le associazioni dei pazienti nazionali e territoriali dell'universo 'reumatologia', per realizzare un percorso comune di sensibilizzazione della popolazione e di progettualità condivisa a favore dei pazienti. È l'accordo 'Malati reumatici in rete', siglato a Milano dai rappresentanti di 18 associazioni, che unite si sono presentate al congresso europeo di reumatologia (EULAR) di Roma (10-13 giugno), per proporre richieste uniche e condivise alle Istituzioni.

"Con questo accordo" illustra Gabriella Voltan, dell'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) e referente coordinatore della Rete "si vuole dare più energia e coordinamento al raggiungimento degli obiettivi comuni delle associazioni. Nell'ambito socio-assistenziale mireremo a migliorare la qualità dei servizi diagnostici, terapeutici, psicologici, sociali, assistenziali e lavorativi, su tutto il territorio nazionale. Ci muoveremo, inoltre, anche su un secondo e non meno importante fronte: la creazione di percorsi atti all'applicazione di norme utili per le persone con queste patologie".

Le 18 associazioni nazionali e regionali coinvolte, infatti, pur mantenendo la loro autonomia operativa, collaboreranno a livello sia locale che nazionale, per attuare azioni che portino a un miglioramento delle condizioni del malato reumatico.

La rete farà tesoro delle esperienze e delle esigenze delle singole associazioni, sia per la loro conoscenza specifica della patologia sia per quella del territorio dove operano, per delineare, elaborare e implementare percorsi comuni, condivisi e approvati dai rappresentanti delle Associazioni collegate.

Il primo passo è stato quello di individuare quattro gruppi di coordinamento nell'ambito delle diverse patologie: immunoreumatico, infiammatorio, dei problemi dell'età evolutiva e del dolore cronico.

"Da quest'anno si inizia con uno sforzo congiunto, che permetterà sia di rendere più incisive e mirate le iniziative delle singole associazioni sia di unire le forze per migliorare in modo più concreto la vita dei malati reumatici" aggiunge Renato Giannelli, presidente ANMAR "In Europa esistono proficue collaborazioni tra le varie associazioni pazienti, come dimostrano importanti iniziative congiunte. È nostra intenzione raggiungere gli stessi risultati in Italia".

Così, come in Europa già esiste una collaborazione tra le varie associazioni pazienti (come dimostrano iniziative congiunte, per esempio 'fit for work') così

anche le associazioni italiane di malati reumatici italiane si presenteranno congiunte all'EULAR.

Tre le principali attività previste per quest'anno. La Rete si coordinerà per partecipare attivamente all'organizzazione della Giornata mondiale del Malato Reumatico, in occasione della quale verranno aperti presidi di reumatologia su tutto il territorio nazionale. La seconda iniziativa è l'organizzazione del congresso annuale, che si terrà in concomitanza con quello organizzato dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR): sarà un'occasione preziosa per fare il punto sul passato e valutare le necessità per il futuro. Inoltre la rete sarà impegnata attivamente nella presentazione dei PDTA a livello regionale. In particolare, le associazioni firmatarie, presenti nelle regioni interessate, saranno protagoniste negli eventi locali di presentazione del documento nazionale relativo al PDTA.

Le associazioni della rete

ANMAR	→ Associazione Nazionale Malati Reumatici
AISF	→ Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica
ABAR	→ Associazione Bresciana AR e LES
ATMAR	→ Associazione Trentina Malati Reumatici
ASSMAF	→ Associazione Sclerosi Sistemica e delle malattie Fibrosanti
FEDIOS	→ FEDerazione Italiana OSteoporosi
GILS	→ Gruppo Italiano Lotta alla Sclerodermia / Sclerosi Sistemica
ANAP	→ Associazione Nazionale Psoriasi
Il Volo	→ Reumatiche Infantili Veneto
AMREI	→ Associazione Malattie Reumatiche Infantili
AMRI	→ Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili
A.B.A.R.TU	→ Associazione Bambini Adolescenti Reumatici
Gruppo Italiano LES	
As.Ma.Ra Onlus	→ Associazione Malattia Rara sclerodermia e altre malattie Rare "Elisabetta Giuffrè"
AIFP	→ Associazione Italiana Febbri Periodiche
Rheuma Liga Alto Adige	
SIMBA ONLUS	→ Associazione Italiana Sindrome e Malattia di Behcet
AISPA	→ Associazione Italiana Spondilite Anchilosante

ARTRITE PSORIASICA, FARMACI ANTI-TNF RIDUCONO LA PERDITA DI CAPACITÀ LAVORATIVA



Stando ai risultati di uno studio osservazionale britannico (LOPAS II), presentato nel corso di una sessione di lavori del congresso EULAR, l'impiego di farmaci anti-TNF sarebbe più efficace di quello con DMARD convenzionali nel trattamento di pazienti con artrite psoriasica che lamentano problemi di produttività lavorativa (1).

Pur documentando miglioramenti di questo outcome con entrambe le classi di farmaci, lo studio ha evidenziato come il ricorso ai farmaci biologici dia luogo, rispetto ai DMARD convenzionali, a benefici maggiori in tempi più rapidi.

Non solo: i risultati dello studio suggeriscono come la perdita di capacità lavorativa (work disability) sia un fenomeno reversibile nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con farmaci anti-TNF, fino al raggiungimento del pieno recupero dell'efficienza lavorativa.

Lo studio LOPAS II è uno studio multicentrico, durato 2 anni, condotto in Gran Bretagna su 400 soggetti affetti da artrite psoriasica e volto a indagare l'effetto della malattia sul rendimento lavorativo dei pazienti.

Prima del trattamento con anti-TNF o DMARD, 164 soggetti (41% del totale) erano disoccupati, in preponderanza anziani (mediana di 59 vs 49 anni) e con una funzionalità fisica peggiore (documentata da un punteggio HAQ - Health Assessment Questionnaire - pari a 1,4 vs 1,0). In questo sottogruppo di pazienti non è stata osservata l'esistenza di un'associazione tra il trattamento e l'aumento dei livelli di occupazione, qualunque fosse il trattamento in esame (farmaco anti-TNF o DMARD convenzionale).

Quanto ai 236 pazienti che invece avevano un'occupazione al momento dell'inizio della terapia, è stato documentato sia un miglioramento dell'efficienza

lavorativa per ora trascorsa sul posto di lavoro (preseteeism) (dal 40% al 10%) che una riduzione della perdita di produttività lavorativa (dal 45% al 10%) nel gruppo che ha assunto farmaci anti-TNF. Nel gruppo trattato con DMARD gli effetti sono stati meno marcati: in termini di "preseteeism" si è passati da un 30% ad un 20%, mentre in termini di perdita della produttività si è passati dal 40% al 25%. La differenza in "preseteeism" è stata evidente dopo due settimane dall'inizio della cura e si è mantenuta statisticamente significativa fino a 24 settimane.

I pazienti che avevano iniziato il trattamento con anti-TNF erano pazienti con durata di malattia maggiore (mediana di 11 anni vs 5 anni) e con un numero maggiore di articolazioni dolenti (16 vs 11) e tumefatte (7 vs 5), mentre non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le misure demografiche o cliniche.

I punteggi mediani dell'indice DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) sono aumentati, dopo 24 settimane, da 53 a 14 nei pazienti trattati con anti-TNF e da 39 a 30 in quelli trattati con DMARD. Pur essendo aumentati in entrambi i gruppi in modo statisticamente significativo, i risultati hanno documentato il riscontro, inaspettato, di una bassa risposta ai DMARD sintetici. Per contro, è stata osservata un'ottima risposta in pazienti trattati inizialmente con farmaci anti-TNF.

Bibliografia

Tillett W et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: OP0001.

InfoMedics - Informati per la Salute

Il nuovo portale Roche per i Professionisti della Salute.

Visita le aree di tuo interesse ricche di contenuti scientifici e di innovazioni biotecnologiche.

Oncologia

Reumatologia

Malattie infettive

Cardiometabolismo

Nefrologia e trapianti

Osteopatie

Neuroscienze

Oncoematologia

Database scientifici

Linee guida

Società scientifiche

Riviste online

Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

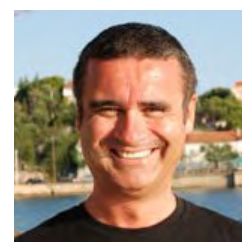
HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE EULAR 2015



Vera Caroppo



Nicola Casella



Danilo Magliano



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

ISTRUZIONI

Questo è un PDF interattivo. Per una corretta visualizzazione seguire queste semplici istruzioni.

- ➔ Aprire questo documento esclusivamente con Adobe Reader. Per chi non lo avesse già installato sul proprio computer, lo può scaricare da questo [link](#).
- ➔ La presentazione si aprirà automaticamente in modalità "Schermo intero", per uscire da questa modalità premere Esc dalla tastiera.
- ➔ Per navigare nella presentazione servirsi delle frecce rosse presenti nella parte inferiore dello schermo. Per muoversi tra le diapositive si possono anche usare le frecce da tastiera.

LEGENDA PULSANTI



LINK A PAGINA TWITTER



LINK A PAGINA FACEBOOK



VISUALIZZA UN VIDEO



ASCOLTA UN COMMENTO AUDIO



SCORRI UNA GALLERIA FOTOGRAFICA