PHARMASTAR
il Giornale on-line sui Farmaci

Annual European Congress of Rheumatology

HIGHLIGHTS DEL CONGRESSO EULAR 2018

Amsterdam, 13-16 giugno 2018

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO

EULAR ridefinisce i propri obiettivi strategici per il prossimo quinquennio

Sono stati presentati, nel corso della conferenza stampa di apertura dei lavori del congresso EULAR 2018, che quest'anno si è tenuto ad Amsterdam, gli obiettivi della strategia quinquennale di azione che la società scientifica europea intende perseguire nel prossimo lustro (2018-2023).

La strategia presentata questo pomeriggio ad Amsterdam rappresenta la terza annualità di un piano intrapreso da EULAR per migliorare lo sviluppo di eccellenza della Reumatologia in sei aree di interesse: Formazione, Congresso Annuale, Qualità della Cura, Ricerca, Tutela dei pazienti e Organizzazione interna dell'associazione.

La strategia EULAR 2018-2023 si propone di migliorare ulteriormente gli standard di eccellenza e le attività implementate e condotte da EULAR nel campo della Reumatologia.

Il presidente di EULAR, prof Johannes W. Bijlsma, ha affermato che lo scopo della strategia EULAR per il prossimo quinquennio è quello di colmare il gap ancora esistente tra gli avanzamenti

notevoli della ricerca scientifica e la realtà quotidiana della cura dei pazienti affetti da malattie muscolo-scheletriche. L'impatto dei 6 obiettivi strategici che EULAR si propone di perseguire nel prossimo quinquennio potrebbe avere ricadute di vasta portata sul vissuto di questi individui. Molte persone potrebbero di nuovo ritornare al lavoro, la sintomatologia potrebbe essere riconosciuta e trattata tempestivamente grazie ad una maggiore consapevolezza e conoscenza di queste malattie, e la ricerca scientifica dovrebbe contribuire alla migliorata comprensione e al trattamento di queste condizioni. Il futuro fa ben sperare, e la nuova strategia quinquennale ha tutte le carte in regola per trasformare queste speranze in azioni concrete".

Ecco declinati, di seguito, i sei obiettivi del piano strategico quinquennale EULAR 2018-2023

1 Scuola EULAR di Reumatologia (ESOR): dal 2023, EULAR rappresenterà il soggetto istituzionale leader nella formazione sulle malattie reumatiche e muscolo-scheletriche.

EULAR si propone di mantenere la sua posizione di leader nella formazione nel campo delle malattie reumatiche e muscolo-scheletriche. Tale obiettivo è già stato raggiunto grazie all'ampia offerta di corsi resa disponibile da EULAR, come pure dai manuali di testo e dalle riviste che pubblica. Una componente chiave di questo approccio consiste nello sviluppo di una scuola EULAR di Reumatologia, lanciata nel corso dell'edizione 2017 del congresso della società scientifica europea. Ad oggi si contano più di 5.000 individui partecipanti ai corsi online resi disponibili da ESOR, mentre molti altri stanno partecipando alle numerose offerte di formazione e di attività organizzate da EULAR.

2 Congresso EULAR: entro il 2023, EULAR maturerà una expertise nel settore congressuale medico mai vista prima, costruita sulle solide basi del suo congresso annuale.

Il congresso annuale EULAR rappresenta l'evento congressuale principale a livello europeo per la reumatologia e i professionisti della salute che vi gravitano intorno. Nei prossimi 5 anni, parte della strategia prevede che l'appuntamento congressuale annuale diventi più innovativo, sia in termini di presentazione delle informazioni che dell'interattività tra i partecipanti. L'obiettivo strategico del prossimo quinquennio prevede che si passi dal format classico e impersonale delle lectures ad un'esperienza più personale ed interattiva, che preveda anche la facilitazione della partecipazione virtuale e mediante social allo svolgimento dei lavori congressuali in tempo reale.

3 Qualità delle cure: entro il 2023 EULAR svilupperà dei protocolli sulla qualità delle cure per l'armonizzazione della gestione dei pazienti affetti da malattie reumatiche e muscolo-scheletriche.

Ad oggi EULAR ha formulato numerose raccomandazioni relative alla diagnosi e alla gestione dei pazienti affetti da malattie reumatiche differenti. Per quanto riconosciute efficaci, in quanto frutto dell'evidenza scientifica, tali raccomandazioni, tuttavia, non sono state adottate in maniera unanime. L'obiettivo del prossimo quinquennio è di rendere disponibile una sorta di "pacchetto tutto compreso" comprendente non solo le raccomandazioni evidence-based, ma anche consigli e proposte per renderne più semplice l'implementazione nella pratica clinica quotidiana, come pure indicazioni sugli outcome che dovrebbero essere oggetto di misurazione.

4 Ricerca: entro il 2023 EULAR implementerà un centro europeo per la ricerca sulle malattie reumatiche e muscolo-scheletriche, al fine di rendere possibile l'avanzamento di progetti collaborativi di ricerca ad elevato contenuto qualitativo.

Nel quinquennio appena trascorso, EULAR ha creato una fondazione di ricerca: FOREUM, Fondazione di Ricerca in Reumatolo-

gia. La mission della fondazione è quella di promuovere la ricerca nelle malattie reumatiche e muscolo-scheletriche, finanziata in modo indipendente.

EULAR continuerà a supportare FOREUM, che è un'organizzazione no-profit situata in Svizzera, anche per il prossimo quinquennio.

Altro obiettivo del prossimo quinquennio in quest'area è quello di utilizzare anche l'iniziativa "RheumaMap" per capire quali siano le linee di ricerca da perseguire nel prossimo futuro. Lanciata a maggio dello scorso anno dal Parlamento Europeo a Bruxelles, RheumaMap è un'iniziativa avente come scopo quello di individuare i gap di conoscenza attuali e fornire una sorta di "road-map" della ricerca da seguire nel campo della Reumatologia.

Da ultimo, un ennesimo obiettivo da perseguire nel prossimo quinquennio in quest'area è quello di creare un centro di ricerca virtuale per le malattie reumatiche e muscolo-scheletriche, al fine di dare l'opportunità ai ricercatori di lavorare insieme, dovunque vogliano. EULAR è in grado di stimolare la partenza del lavoro preparatorio per rendere possibile la collaborazione tra ricercatori e condividere, in tal modo, le menti più brillanti a focalizzarti sulle aree più intriganti della ricerca reumatologica del momento.

5 Tutela del paziente: Entro il 2023, le attività di EULAR si concentreanno sul ritorno al lavoro e alla vita attiva delle persone affette da malattie reumatiche e muscolo-scheletriche.

EULAR è stata attiva in quest'ambito sia a livello della UE che a livello nazionale, promuovendo l'attenzione alle malattie reumatiche e muscolo-scheletriche e ponendo queste malattie al centro dell'agenda di discussione pubblica e politica. Nel prossimo quinquennio, l'obiettivo che si vuole perseguire in questo ambito è quello di guardare in modo più specifico alle ripercussioni lavorative di queste malattie, con lo scopo di riportare un maggior numero di queste persone alla vita lavorativa attiva.

6 Governance, infrastrutture e aspetti finanziari. Entro il 2023, EULAR si doterà di strumenti di governance, infrastrutturali e finanziari tali da permettere il raggiungimento degli obiettivi del nuovo piano quinquennale strategico.

EULAR è cresciuta e come tale deve adeguarsi alle maggiori responsabilità e agli obiettivi che intende conseguire.

Nicola Casella

Biosimilari, per la SIR “una risorsa ma va lasciata la libertà prescrittiva allo specialista"

In Europa, ogni anno si spendono 200 miliardi di euro per l’assistenza socio-sanitarie ai malati reumatici. Oltre 4 miliardi l’anno solo in Italia. Si tratta di malattie in netta crescita in tutto il Continente.

«L’obiettivo dell’assistenza sanitaria deve essere quello di incrementare la prevenzione e il numero di diagnosi precoci, per garantire risparmi per il sistema sanitario e ridurre le spese sanitarie dirette ma anche i costi indiretti rappresentati dalle pensioni di invalidità o dalle giornate lavorative perse. Ma individuare tempestivamente una malattia reumatica spesso risulta difficile ed è un compito che va affidato solo al reumatologo. Per ottenere questi risultati è necessario che vi siano più strutture sanitarie specializzate attive nelle varie Regioni. Questa è la direzione in cui va l’Europa. E in cui deve andare l’Italia, dove esiste una reumatologia di assoluto livello». È questo l’appello lanciato durante il congresso dell’EULAR dal prof. **Roberto Caporali**, segretario nazionale della Società Italiana di Reumatologia (SIR).

La ricerca clinica in reumatologia sta facendo passi da gigante anche grazie a molti studi scientifici condotti in Italia. A breve saranno disponibili nuove terapie mirate che, grazie a innovativi meccanismi d’azione, saranno in grado di contrastare in modo sempre più efficace le forme più gravi di artrite.

«Dobbiamo quindi riuscire a garantire ai pazienti le migliori cure. Al momento, però, - spiega il prof. **Mauro Galeazzi**, presidente nazionale SIR - nel nostro Paese spesso viene imposto, solo per ragioni di budget, l’uso di farmaci biosimilari. Al medico va sem-

pre garantita la libertà prescrittiva -. Siamo a volte obbligati allo switch e cioè dobbiamo sostituire il farmaco biologico originator con un biosimilare. Di fatto si tratta di un cambio di terapia e il 26% dei pazienti reumatici devono interromperne l'assunzione a causa della comparsa di avventi avversi. Nel 3% dei casi si riscontra addirittura la ricomparsa di patologie gravi e invalidanti come l'artrite reumatoide, artrite psoriasica o la spondilite anchilosante. I biosimilari sono farmaci assolutamente sicuri ed efficaci. È però preferibile che siano prescritti solo a pazienti mai precedentemente trattati»

«Al momento non esistono evidenze scientifiche a supporto della necessità dello switch ma solamente evidenze di ordine farmacoenomico - aggiunge il prof. **Luigi Sinigaglia**, Presidente Eletto della SIR -. È necessario implementare gli studi osservazionali e inserire i dati dei pazienti che ricevono biosimilari nei registri Nazionali attualmente esistenti. Al momento attuale nulla contrasta con l'impiego dei biosimilari nei pazienti naive ma si deve mantenere una adeguata cautela nei pazienti già in trattamento con agenti biologici per garantire loro il principio della continuità terapeutica. D'altra parte se questo principio fosse disatteso l'arrivo di nuovi biosimilari a sempre minor costo ci obbligherebbe a un continuo cambio di farmaco biologico in contrasto con alcune evidenze scientifiche che testimoniano che switch ripetuti possono essere alla base di reazioni immuno-mediate anche a lunga distanza di tempo dall'inizio del farmaco biologico».

La prevenzione primaria rappresenta un'arma importantissima a nostra disposizione ma è ancora scarsa la consapevolezza da parte della popolazione. Il 15% degli italiani sostiene addirittura di non aver mai sentito parlare di queste patologie. Per colmare queste gravi lacune la SIR ha avviato nei mesi scorsi una campagna educazionale itinerante in 11 città italiane che ha riscosso grande successo e che sarà ripetuta dopo l'estate. Nei prossimi mesi la società scientifica, su tutto il territorio nazionale, farà partire nuovi progetti destinati specificatamente agli studenti e agli over 65.

Prof. Galeazzi, come comportarsi con i biosimilari nei pazienti naive?

I biosimilari sono una risorsa, aiutano a trattare i pazienti a minor costo. Esiste però il problema dello switch, ovvero i pazienti che sono in trattamento con un originator e che devono passare al biosimilare, anche quando stanno bene. Dal punto di vista scientifico, gli studi dimostrano che l'efficacia del biosimilare è sovrapponibile a quella dell'originator, nei pazienti naive siamo a favore della prescrizione del biosimilare.

E nei pazienti in trattamento?

Nei pazienti che invece sono già in trattamento con un farmaco si pone un problema, perché ci sono studi che dimostrano che una certa quota di pazienti può andare in contro ad eventi avversi e a recidive della malattia. Siccome questo aspetto non è stato ancora stato del tutto chiarito, noi sosteniamo che lo switch debba essere fatto sotto stretto controllo medico e quindi è necessario attivare dei registri. È imprescindibile il consenso del paziente visto che ci sono delle leggi che ci obbligano a chiederlo.

Qual è la situazione dal punto di vista amministrativo?

C'è uno scontro in atto tra i reumatologi e le Regioni. Queste stanno tentando di ottenere il massimo del risparmio imponendo l'uso dei biosimilari e imponendo lo switch. Noi non siamo d'accordo. Aifa è intervenuta con una determina stabilendo che il biosimilare e l'originator sono intercambiabili anche nello switch. Questo ci da la possibilità di scegliere e di essere responsabili della scelta del trattamento con il consenso del paziente.

Il problema è che non si sa in quali modalità chiedere il consenso al paziente perché le regioni non hanno elaborato un modulo per il consenso informato scritto. Forse perché lo ritengono inutile. Per noi non lo è perché se accade qualcosa al paziente i responsabili rimaniamo noi medici, perché lo prevede la legge.

Prof. Mauro Galeazzi

Farmaci biosimilari in reumatologia: qual è la posizione della Società Italiana di Reumatologia

GUARDA IL VIDEO

Le risorse sono sempre meno, come fare a risparmiare?

Ci sono altre strade per il contenimento dei costi. Dare a tutti il biosimilare è una soluzione parziale del problema. Teniamo conto che solo il 21% dei costi dell'artrite reumatoide è legato ai farmaci. Il resto sono i costi indiretti legati alla cattiva gestione del paziente. Noi proponiamo di fare piani socio-sanitari congiunti e non separati, perché l'accesso precoce alle strutture e l'avvio precoce della terapia garantisce la miglior risposta e la stabilizzazione duratura. Questo garantisce un risparmio nel tempo. Il farmaco biologico è una risorsa e un mezzo di risparmio vero che garantisce al paziente di riprendere la propria vita e tornare al lavoro. Spendendo un po' più sui farmaci e risparmiando sul totale otteniamo un vero risparmio e la salute del cittadino.

Il Quoziente Empatico, un metodo per migliorare la relazione medico e paziente e aumentare l'aderenza del paziente alla terapia

Mettersi nei panni dell'altro, vivere le stesse emozioni dell'altro, avvertire un forte impulso a prestare cura e soccorso alle persone che soffrono, sono processi che non si realizzano per caso. Infatti, queste sensazioni non avvengono per ragioni di buonismo o rispetto per il prossimo, anche se includono tali atteggiamenti, ma sono regolate da un circuito cerebrale costituito da dieci aree del nostro cervello, collegate fra loro attraverso una rete che consente di attivare impulsi che si traducono in comportamenti.

Stiamo parlando dell'empatia, e più precisamente del Quoziente Empatico (Q.E), un argomento che **Rosario Gagliardi** (Docente di Management Socio-Sanitario e Medicina Comunicazionale alla Sapienza di Roma, sia **Antonella Celano** Presidente Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare) hanno voluto approfondire attraverso un Poster presentato all'EULAR di Amsterdam.

In relazione agli studi effettuati sull'empatia, avere un alto Q.E. consente di essere più predisposti verso una corretta ed efficace comunicazione con gli altri, ed in medicina con il paziente. È stato dimostrato che un alto Q.E. consente di instaurare delle relazioni di valore con il paziente e favorire quell'alleanza, prima diagnostica e poi terapeutica, che favorisce l'aderenza alla terapia da parte del paziente.

Dott.ssa Antonella Celano e Prof. Rosario Gagliardi

Come migliorare la comunicazione medico paziente?
Il ruolo del quoziente empatico

GUARDA IL VIDEO

Questi elementi sono alla base dell'intelligenza sociale e possono essere suddivisi in due grandi categorie: *consapevolezza* sociale, ossia ciò che percepiamo a proposito degli altri, e *abilità sociali*, il modo in cui sfruttiamo tale competenza (2).

«Dal punto di vista neuroscientifico - sostiene Gagliardi- è stato possibile constatare che l'attività di queste dieci regioni cerebrali varia in base al diverso livello di empatia espresso da ciascuna persona osservata. Questa constatazione riconduce all'idea che l'empatia vari come un dispositivo di modulazione, offrendo così un modo diretto per spiegare perché alcune persone abbiano

poca o nessuna empatia, quindi, alta o scarsa propensione a comunicare in modo efficace.»

«In altri termini, ribadisce Celano, ogni essere umano ha un grado diverso di empatia e da esso viene fortemente condizionato il suo modo di relazionarsi e di comunicare con gli altri. Quindi più basso è il "quoziente di empatia" e più inadeguata risulta la sua competenza relazionale.»

In ogni caso il "Quoziente di Empatia", può essere in ogni momento elevato (1), coltivando e migliorando la capacità di comprendere i sentimenti e i pensieri altrui, utilizzando strategie comunicazionali efficaci ed aumentando la capacità di leggere ed interpretare i segnali e il vissuto del paziente, andando oltre il sintomo. Una vera e propria apertura all'altro, attraverso un decentramento da sé, per migliorare la qualità e la funzionalità della relazione medico paziente e con essa l'adesione alla terapia.

Partendo da questi presupposti. l'Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare ha realizzato un'attività osservazionale per valutare gli esiti sulla salute e sulla risposta alle terapie di interventi finalizzati al miglioramento del "Quoziente Empatico" (QE) sia nei pazienti che nel personale medico, con lo scopo di aumentare l'aderenza alle terapie. Nei pazienti affetti da alcune malattie reumatologiche e negli operatori sanitari gli interventi diretti analizzati consistevano in interviste psicosociali orientate alla raccolta di informazioni e alla misurazione orientativa del QE.

78 pazienti hanno seguito un percorso educazionale e formativo che ha consentito loro di migliorare il QE e la capacità di gestire una relazione efficace su basi comunicazionali, narrative e psicodinamiche. Un percorso analogo è stato realizzato su 10 operatori sanitari. Questo ha consentito di agire sul livello di empatia agendo su quei parametri che ne determinano il miglioramento. Si è realizzato un efficace processo di empowerment e di engagement, sia dei pazienti che dei medici.

In conclusione, elevare il EQ attraverso interventi comportamentali è un presupposto per migliorare la relazione medico paziente e ottimizzare l'aderenza terapeutica.

Rosario Gagliardi e Antonella Celano

Bibliografia

Baron- Cohen " La scienza del male - Adelphi, Milano 1995;
Gleman 2006;
J. Decety, K.J. Migressive investigation in Biological Psychology, 2009, N. 80pp 203-204;
J. LeDoux, Il cervello Emotivo. Alle origini delle emozioni, tr.it. club degli editori, MI 1999.
Cfr. Rizzolati, Sinigaglia, V.Gallese " Dai Neuroni specchio alla conoscenza intenzionale, M. Iacobini.
Daniel Goleman BUR Biblioteca Univ. Rizzoli 2000

Aderenza alle terapie e "patient engagement" in Italia: una stretta correlazione

È passato un anno dalla presentazione al Congresso Eular di Madrid della campagna di informazione "**Don't Delay, Connect Today!**", un progetto che coinvolge le associazioni dei pazienti (PARE), le Società Scientifiche dei medici e quelle delle professioni sanitarie non mediche, per aumentare la consapevolezza dell'importanza di una diagnosi precoce e del tempestivo intervento nelle persone con malattie reumatiche e muscoloscheletriche.

Anche ANMAR, associazione rappresentante l'Italia nel PARE, e le realtà regionali ad essa aderenti sono state quindi chiamate a organizzare eventi dedicati al progetto per sensibilizzare il pubblico e le istituzioni sull'importanza delle malattie reumatiche, su quelli che sono gli effetti di queste patologie sulla vita di chi ne è affetto e su quanto sia importante effettuare una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo e appropriato per poter prevenire la disabilità che queste malattie provocano, culminati nella manifestazione romana in occasione del World Arthritis Day. Diagnosi e trattamento precoce sono al centro del progetto, ma secondo ANMAR occorre anche evidenziare che per ottenere i migliori risultati dalle cure è importantissima l'aderenza alle terapie.

"Negli ultimi anni ANMAR onlus (Associazione Nazionale Malati Reumatici) e le associazioni regionali che vi aderiscono hanno lavorato strenuamente per educare i pazienti con malattie reumatiche all'aderenza alle terapie, partendo anche dal dato del progetto "Mosaico" che rivelava come anche le persone in terapia con farmaci biologici avessero una scarsa propensione ad assumere i farmaci nei tempi e nelle quantità stabilite dal medico nel piano terapeutico", spiega **Ugo Viora**, Direttore Generale e Eular&Eular Pare Liason Officer ANMAR ed Executive manager di AMaR Piemonte.

Il progetto "ANMAR we care"

Il progetto "ANMAR we care" condotto nel corso del 2017 ha analizzato nuovamente il fenomeno della scarsa aderenza alle terapie, rapportandola al livello di "engagement" delle persone con malattie reumatiche. "ANMAR we care" è stato realizzato nell'ambito della campagna "Don't delay connect today" e quest'anno, al congresso di Amsterdam sono stati presentati i dati di una sub-analisi del progetto.

Gli obiettivi dello studio erano verificare la percentuale di pazienti aderenti ed il loro grado di adesione alla terapia e valutare il rapporto tra aderenza ed "engagement" delle persone affette da malattie reumatiche.

Ai pazienti che hanno partecipato al progetto "ANMAR we care" è stato somministrato un questionario in cui un discreto numero di domande erano dedicate all'aderenza alle terapie. Per la sub-analisi presentata a Eular 2018, sono state utilizzate le risposte a tali domande ed i dati sono stati interpolati con quelli relativi al livello di "engagement" dei pazienti, misurato attraverso il Patient Health Engagement Model (PHE Model).

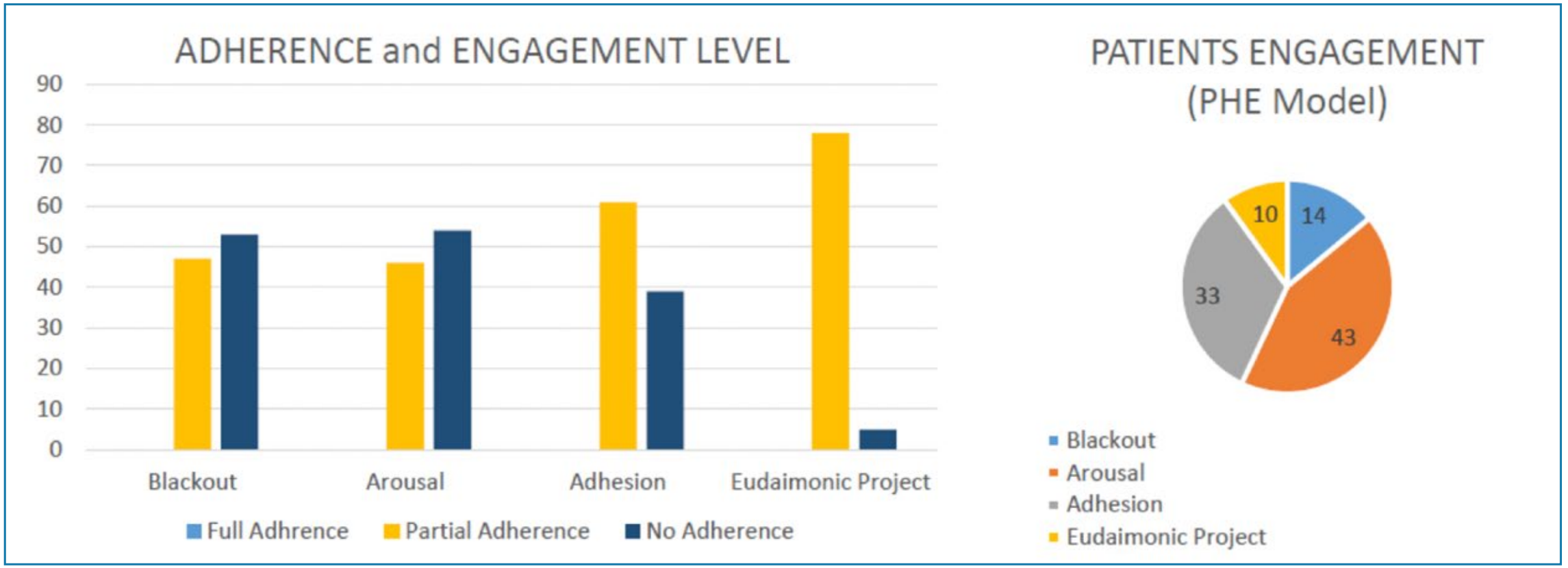
Dati presentati a Eular 2018

In generale, anche nel 2017 si conferma che in Italia la percentuale delle persone affette da malattie reumatiche che aderiscono alle terapie si assesta su livelli insoddisfacenti (54%) anche

IL PROCESSO DI ENGAGEMENT DEL MALATO (PHE MODEL)

BLACKOUT	ALLERTA	ADESIONE	PROGETTO EUDAIMONICO
"Sono sconvolto"	*"Sono un corpo malato"*	*"Sono un paziente"*	*"Sono una persona"*
Il malato **rifiuta la diagnosi, sembra emotivamente "congelato"**... ...incapace di comprendere la propria condizione di salute... ...e **non abbastanza equipaggiato/informato per riuscire a gestire concretamente la malattia**	Il malato è **consapevole** della sua condizione di salute **e spaventato non ha abbastanza informazioni** per dare senso alla sua condizione di salute e... ...attua **comportamenti confusi e disorganizzati** per gestire la sua salute	Il malato **ha accettato la sua diagnosi**... ...ha **sufficienti informazioni - seppure astratte** - relative alla sua malattia e al suo trattamento... ...è **formalmente aderente ai trattamenti,** seguendo un rigido "copione"	Ha elaborato la sua malattia... ...ha **un livello di health literacy elevato e una forte conoscenza su come gestire la salute... ...è capace di proiettare la sua condizione di malattia in una traiettoria "eudaimonica"** di vita

LIVELLI INCREMENTALI DI ENGAGEMENT



perchè tale percentuale comprende solo pazienti parzialmente aderenti.

L'"engagement" è funzione della capacità, della volontà e della scelta graduale delle persone di assumere un ruolo proattivo nella gestione della propria salute e quindi nelle scelte terapeutiche.

Il modello PHE evidenzia come l'"engagement" sia un processo psicosociale che evolve in quattro fasi: blackout, allerta, consapevolezza, progetto eudaimonico (figura 1).

Per quanto riguarda il rapporto tra aderenza e livello di "engagement", dall'analisi emerge: blackout 47%, allerta 46%, consapevolezza 61%, progetto eudaimonico 78%.

"Dallo studio emerge che al momento della diagnosi il paziente si trova in uno stato di confusione generale. In questo momento la persona con malattia reumatica ha necessità di sapere quello che le succederà in futuro. Man mano che il paziente accetta la propria malattia, la metabolizza e diventa più disponibile ad autogestirsi ha necessità di ulteriori informazioni che variano a seconda dello stato di coinvolgimento ("engagement"), fino ad arrivare al progetto eudaimonico, ovvero l'accettazione completa della patologia. In quest'ultima fase il paziente vuole avere informazioni precise che gli permettono di gestire autonomamente la terapia in base alla propria vita", spiega Viora.

Un altro dato interessante emerso dall'analisi è che le persone affette da artrite psoriasica sono le più aderenti alle terapie, seguite dai fibromialgici, dagli spondilitici e per ultimi dalle persone con artrite reumatoide.

I dati emersi danno conto dell'utilità delle campagne di informazione e sensibilizzazione sull'aderenza alla terapia, benché i risultati siano ancora assai lontani dall'optimum.

Come ci si poteva attendere il livello di "engagement" è un fattore fortemente influenzante il processo di aderenza con un inaspettato minor livello di adesione per i pazienti nella fase di "allerta" che manifestano un disorientamento ancora superiore a quello di chi è completamente bloccato dalla diagnosi di malattia reumatica (fase blackout).

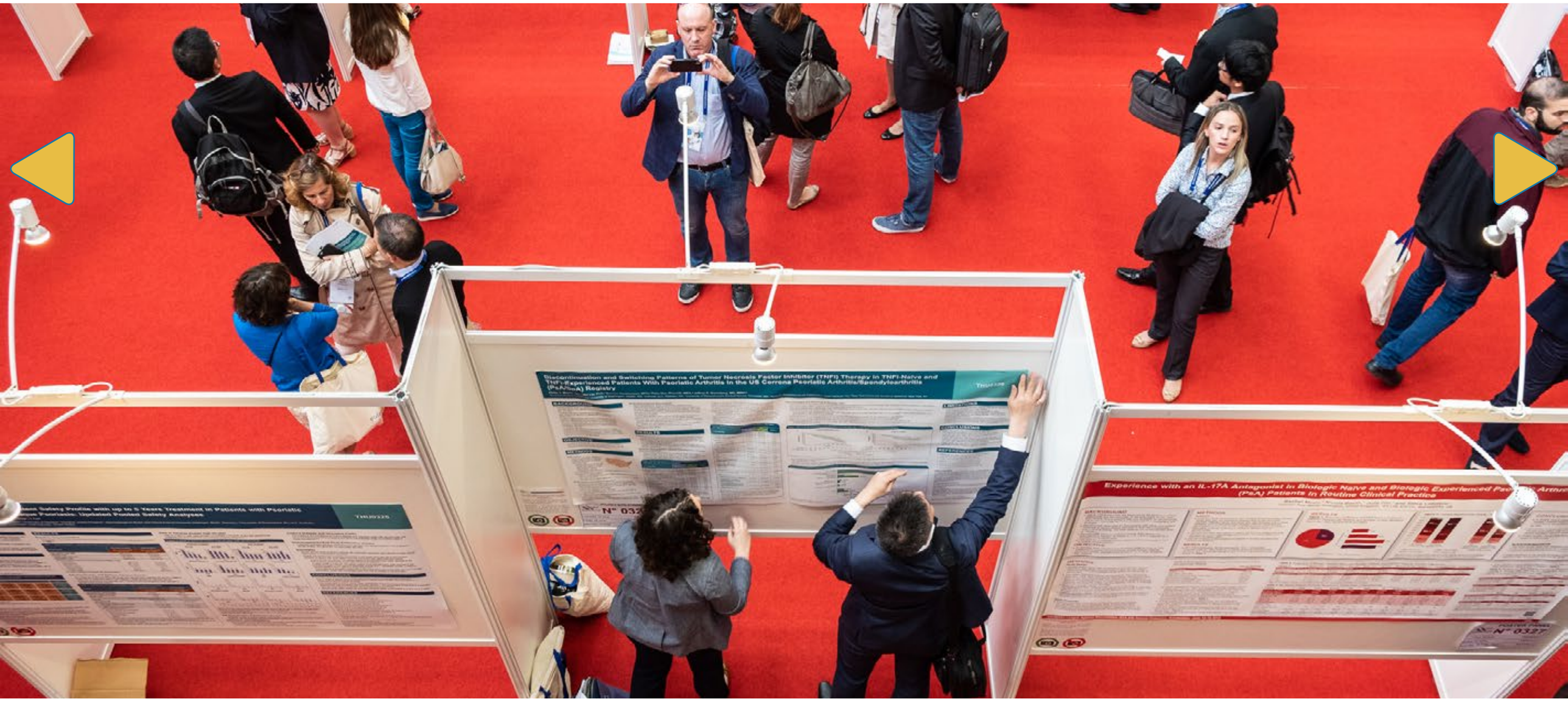
Il progetto "ANMAR we care" è un progetto ampio e complesso, che ha applicato per la prima volta, nella vita reale, il modello PHE sviluppato dal Centro di Ricerca Engage Minds Hub dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano diretto dalla prof.ssa Guendalina Graffigna.

L'intero report del progetto "ANMAR we care" è disponibile in PDF sul sito www.ANMAR-Italia.it

Elisa Spelta

Bibliografia:

"Aderenza alle terapie e patient engagement in italia: una stretta correlazione"; Ugo Viora, Roberto Broggini, Giuseppe Campolieti, Franca Leonardi, Fiorella Padovani, Silvia Tonolo per conto di ANMAR Italia.



Biosimilari: per l'Anmar una risorsa da utilizzare senza abusi, con il paziente al centro

Tra i tanti temi "caldi" di cui si è discusso al congresso di Amsterdam vi è certamente quello dei biosimilari, un argomento ancora dibattuto su cui medici e pazienti hanno espresso la loro opinione.

In occasione di Eular 2018 l'Associazione nazionale malati reumatici (Anmar) ha presentato un position paper articolato in 20 punti sull'uso di questi farmaci e noi ce li siamo fatti riassumere da **Silvia Tonolo**, presidente di Anmar, che abbiamo incontrato al congresso.

Il documento si colloca all'interno del dibattito suscitato dal position paper sui biosimilari presentato dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) qualche mese fa.

Ampia apertura nei confronti dei biosimilari per i pazienti mai trattati. E anche verso lo switch, ma con regole precise e mettendo al bando le forzature dettate da esigenze di budget. Senza perdere di vista la centralità del paziente che deve prevalere su tutto. È questa, in estrema sintesi, la posizione dell'associazione dei pazienti.

Tra le principali preoccupazioni di Anmar ci sono le problematiche riscontrate in alcuni regioni italiane sulla sostituzione automatica dei farmaci biologici originatori con i farmaci biosimilari, che avrebbe generato "confusione" tra i pazienti e anche spostamenti da una regione all'altra.

Silvia Tonolo

Farmaci biosimilari in reumatologia: qual è la posizione dell'ANMAR?

GUARDA IL VIDEO

«La nostra posizione - spiega Tonolo - è di ampia apertura al biosimilare per i pazienti finora mai trattati con terapie biologiche, e per tutti quei pazienti che, correttamente e approfonditamente informati, condividano consapevolmente lo switch". Anmar è favorevole anche a un eventuale switch tra originatori e biosimilari a condizione che si tratti "di una scelta basata sul beneficio per il paziente". Ma si dice "assolutamente contraria" a uno "switch forzato, senza altra giustificazione che il risparmio».

L'associazione ritiene che nessun medico prescrittore debba essere obbligato a scegliere un biosimilare piuttosto che un biologico originatore né avere assegnati obiettivi concernenti l'implementazione dell'uso dei biosimilari o la riduzione dei costi sostenuti per la prescrizione delle terapie biologiche. La

decisione su quale farmaco scegliere è di esclusiva competenza del medico che la stabilirà in scienza e coscienza e secondo le norme del codice deontologico della professione.

«Lo scorso maggio è stata pubblicata sulla gazzetta ufficiale la determina di Aifa sui farmaci biosimilari. Alcune affermazioni, apparentemente favorevoli ai pazienti e ai medici prescrittori, come quella che afferma che i medici sono gli unici responsabili delle prescrizioni, non sono realistiche se si consente alle regioni di porre come obiettivo il 90% di sostituzione del farmaco originatore con il biosimilare in pazienti in remissione. In questo modo viene negata la libertà prescrittiva del medico ma viene anche negato il diritto alla continuità terapeutica, diritti che non possono essere sostituiti da una semplice determina, come vorrebbero far credere le regioni».

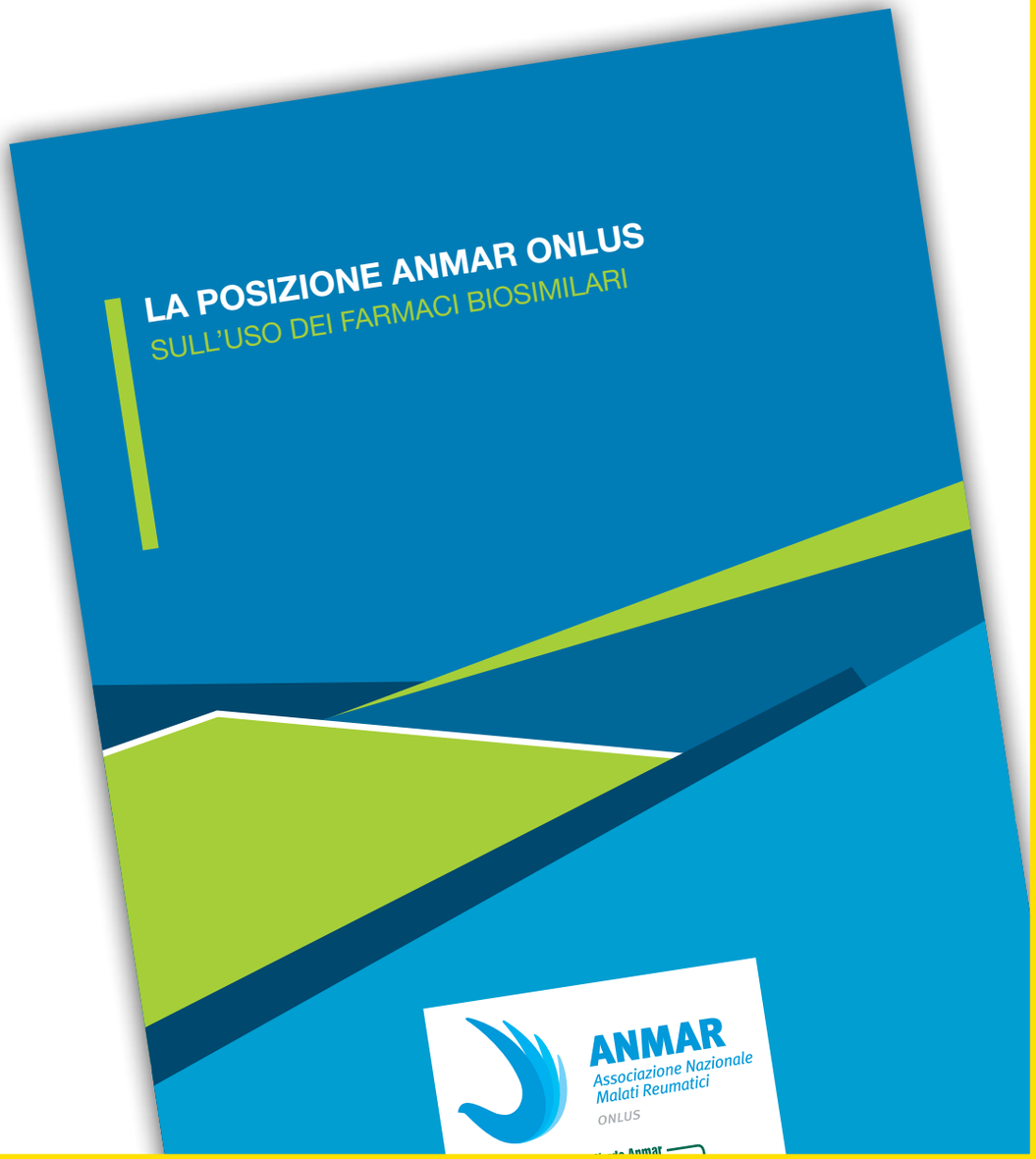
Anmar chiede alle società scientifiche di vigilare affinché la scelta di switch sia effettivamente condivisa con il paziente e non sia dovuta esclusivamente a imposizioni, anche psicologiche, come l'assegnazione di obiettivi di budget o la minaccia di recupero di eventuali sforamenti.

«Noi e la società italiana di reumatologia (SIR) ci siamo confrontati sul documento Aifa sull'equivalenza terapeutica e crediamo sia necessario redigere un documento congiunto per chiedere che venga mantenuto il farmaco concordato con il clinico, in quanto il paziente ha diritto a una routine di cura sicura e a una continuità terapeutica sancita anche dalla legge 232/16.

Siamo consapevoli del fatto che le terapie biologiche comportino un costo significativo per il sistema sanitario, ma un'assistenza sanitaria di qualità ottimale è enormemente importante per ogni singolo paziente e produce un risparmio sui costi complessivi socio-assistenziali del Paese. Siamo favorevoli all'uso dei biosimilari per dare la possibilità a più persone di ricevere un trattamento efficace per la loro malattia, ma le regole devono essere chiare per tutti» conclude Tonolo.

Biosimilari: i 20 punti di ANMAR

SCARICA IL PDF



Scuola EULAR di Reumatologia leader nella formazione sulle malattie reumatiche

EULAR è sulla buona strada per raggiungere uno degli obiettivi del piano strategico quinquennale 2018-2023, ovvero quello di diventare il soggetto istituzionale leader a livello mondiale nella formazione sulle malattie reumatiche e muscolo-scheletriche.

Tale obiettivo è già stato raggiunto grazie all'ampia offerta di corsi resa disponibile da EULAR, come pure dai manuali di testo e dalle riviste che pubblica. Una componente chiave di questo approccio consiste nell'istituzione della scuola EULAR di Reumatologia, lanciata nel corso dell'edizione 2017 del congresso della società scientifica europea.

Secondo la **Prof.ssa Annamaria Iagnocco**, nuovo tesoriere Eular e past president del Comitato per l'Educazione e il Training della società scientifica, EULAR è da sempre stato uno dei soggetti istituzionali principali per la formazione nel campo della reumatologia a livello globale.

"Con la scuola di Reumatologia, EULAR è diventato il principale fornitore di progetti educazionali di elevata qualità per medici e professionisti della salute in campo reumatologico a livello mondiale", ha spiegato Iagnocco.

La professoressa ha descritto lo stato attuale della Scuola durante il Congresso di Amsterdam spiegando che oggi, nell'era digitale, le opportunità educazionali stanno assistendo a un consistente cambiamento, con nuovi approcci, prodotti e tecnologie. La scuola EULAR di Reumatolgia è in grado di mettere insieme questi aspetti offrendo alla comunità dei reumatologi un modello unico, facilmente accessibile, che vada in contro ai bisogni educazionali dei discenti indipendentemente dalla loro locazione geografica.

"La scuola rappresenta un modello educazionale innovativo e riflette la necessità di cambiamento dei discenti attraverso l'offerta di nuovi materiali e facilitando l'accesso a un modello di formazione di elevata qualità in questo campo", spiega la professoressa.

Un esempio di come la scuola EULAR di Reumatologia stia andando in contro al bisogno di nuovi metodi di formazione per i reumatologi è rappresentato dal lancio di un nuovo sistema di gestione dell'apprendimento rappresentato dal lancio di una nuova versione del sito e di una app.

"La app è molto interessante, contiene materiali utili e permette alla comunità dei reumatologi di avere facilmente e velocemente accesso a risorse come raccomandazioni EULAR, criteri di classificazione, misure di outcome e librerie di imaging", sottolinea Iagnocco.

Inoltre, come ha spiegato la professoressa, il prossimo settembre verrà reso disponibile un nuovo corso online di imaging. L'obiettivo del corso, suddiviso in 12 moduli, è quello di educare i reumatologi e gli specializzandi a interpretare correttamente gli esami di imaging come la radiografia tradizionale, CT e MRI nelle malattie muscolo-scheletriche e reumatologiche.

Ad un costo di soli 30 euro l'anno, i discenti della scuola EULAR di Reumatologia potranno ricevere informazioni sui nuovi corsi, avere accesso a sconti per diverse attività, stampare i certificati di partecipazione e completamento delle attività formative e avere facile accesso a materiali utili per la loro formazione.

"Ad oggi, si contano più di 5mila individui partecipanti ai corsi online resi disponibili dalla scuola", spiega la professoressa. "Una cosa è certa, il futuro della scuola EULAR di reumatologia è davvero promettente. Un team di esperti sta già lavorando per sviluppare nuovi progetti e il numero di partecipanti ai corsi online è in continuo aumento. Con la nuova piattaforma ci aspettiamo ulteriori accessi da differenti parti del mondo", ha concluso la professoressa Iagnocco.

ARTRITE REUMATOIDE

- Artrite reumatoide, dove va la ricerca
- Artrite reumatoide, upadacitinib migliora numerosi outcome riferiti dai pazienti
- Artrite reumatoide, sarilumab mantiene, a 5 anni, la capacità di inibizione del danno radiografico
- Artrite reumatoide e comorbilità: focus su depressione, ruolo IL-6 e trattamento con sarilumab
- Artrite reumatoide, obesità nelle donne e fumo negli uomini predittori di mancata remissione
- Artrite reumatoide e safety oncologica e cardiovascolare, promosso a pieni voti tocilizumab
- Artrite reumatoide, uso glucocorticoidi associato a maggior rischio di infezioni post-artroplastica
- Artrite reumatoide, upadacitinib efficace in fase 3 in pazienti con risposta inadeguata ai DMARDcs: studio SELECT-NEXT
- Artrite reumatoide in gravidanza associata a nascite sottopeso e premature
- Chirurgia di sostituzione articolare, interventi dimezzati nello scorso decennio in pazienti con artrite reumatoide
- Artrite reumatoide, trattamento precoce e intensivo mantiene efficacia nel lungo termine: studio COBRA
- Nei pazienti con artrite reumatoide rischio cardiovascolare ridotto dai farmaci antireumatici

Artrite reumatoide: dove va la ricerca

Prof. Carlo Francesco Selmi

Responsabile di Sezione Autonoma

Reumatologia e Immunologia clinica

Università Humanitas, Milano

Negli ultimi anni, la terapia dell'artrite reumatoide ha compiuto enormi passi avanti negli ultimi anni, con la disponibilità di terapie sempre più precise e basate sulle conoscenze dei meccanismi patogenetici specifici per la malattia. Resta, tuttavia, un gruppo significativo di pazienti che non rispondono in modo soddisfacente alle terapie disponibili o che non possono assumerle per diversi motivi.

Oggi osserviamo lo sviluppo di nuove molecole dal meccanismo di azione specifico per artrite reumatoide, in particolare anticorpi monoclonali contro IL6 e piccole molecole orali dirette contro JAK1. Questi meccanismi sono vantaggiosi per l'ampio spettro di azione oltre il quadro articolare e per la rapidità di azione anti-infiammatoria.

Le maggiori conoscenze patogenetiche della malattia e la disponibilità di terapie di precisione consentiranno un approccio individualizzato ai pazienti con artrite reumatoide. Questo si rifletterà soprattutto su un miglior trattamento per i pazienti con fattori prognostici sfavorevoli o con comorbidità.

MODULATORE SELETTIVO DEL RECETTORE GLUCOCORTICOIDE

FASE I

COME AGISCE

AZD9567 è un nuovo modulatore selettivo del recettore glucocorticoide (SGRM) non steroideo, somministrato per via orale, che può migliorare il rapporto terapeutico (TR) rispetto ai glucocorticoidi steroidei come il prednisolone.

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

In modelli pre-clinici, *in vitro* su epatociti umani e *in vivo* su modelli murini e sull'uomo, AZD9567 ha dimostrato un'attività antinfiammatoria sette volte superiore al prednisolone, con un effetto ridotto sulla gluconeogenesi e sui biomarcatori del rimodellamento osseo. Il dosaggio orale giornaliero di AZD9567 è stato ben tollerato e ha mostrato buone proprietà farmacocinetiche in soggetti sani. Questi risultati ne supportano il potenziale per migliorare il trattamento di diverse malattie infiammatorie, con un TR migliore rispetto al prednisolone. Il farmaco è attualmente in valutazione clinica nell'artrite reumatoide.

COMMENTO

La ricerca sta valutando nuovi composti in alternativa ai glucocorticoidi che, pur essendo molto efficaci contro l'infiammazione, sono gravati da importanti effetti collaterali legati all'utilizzo prolungato, tra cui spiccano l'iperglicemia e il rimodellamento osseo.

Artrite reumatoide: dove va la ricerca

STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO

COME AGISCE

L'attivazione di vie riflesse neuroimmuni attraverso la stimolazione del nervo vago (VNS) potrebbe rappresentare un nuovo mezzo per il trattamento della artrite reumatoide (AR). L'impianto di un dispositivo VNS ha mostrato una riduzione del punteggio di attività clinica della malattia DAS28-CRP, con concomitante riduzione dei livelli di TNF e IL-6.

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

I dispositivi VNS impiantati in 17 pazienti con AR, in trattamento stabile con metotrexate, hanno stimolato elettricamente il nervo vago per 1-4 min/giorno, per un periodo di 12 settimane. Nei successivi 24 mesi di follow-up potevano essere modificati i parametri di dosaggio VNS e/o aggiunto un DMARD biologico al regime di trattamento. Al termine non c'era differenza significativa nel punteggio DAS28-CRP tra l'utilizzo della monoterapia VNS e quello della combinazione di VNS + DMARD biologici (p=0,54). Il profilo degli eventi avversi era sovrapponibile nei due gruppi.

COMMENTO

Questi risultati supportano l'ulteriore sviluppo dei dispositivi VNS come approccio terapeutico alternativo per il trattamento della AR, che può potenzialmente essere combinato in modo sicuro con DMARD biologici.

DEKAVIL (F8-IL10)

FASE II

COME AGISCE

Dekavil (F8-IL10) è un immunocitochina costituita dall'interleuchina 10 (IL10) veicolata dall'anticorpo F8, che si lega a un antigene endoteliale presente nei tessuti solo durante la fase di neoangiogenesi. Viene veicolato direttamente nelle articolazioni infiammate dove l'IL10 modula la risposta infiammatoria, evitando gli effetti collaterali sugli altri tessuti.

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

Uno studio di Fase II ha valutato l'attività terapeutica del farmaco in pazienti con artrite reumatoide (AR) attiva nonostante la terapia con metotrexato, che avevano fallito il trattamento anti-TNF. Dopo 4 cicli di trattamento, il 36,4% dei pazienti ha mostrato risposte ACR, aumentate al 45,8% dopo 8 cicli. Due pazienti sui 35 trattati hanno raggiunto l'ACR70 per più di 12 mesi dopo l'ultima somministrazione. Le reazioni avverse sono state di lieve entità e si sono risolte completamente.

COMMENTO

F8-IL10 (Dekavil) fa parte della pipeline della biotech italiana Philogen di Siena, ed è in sviluppo nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e nella AR in partnership con Pfizer. I dati ottenuti finora suggeriscono che possa rappresentare una nuova terapia sicura e ben tollerata per il trattamento della AR.

Artrite reumatoide: dove va la ricerca

FILGOTINIB

FASE IIb

COME AGISCE

Filgotinib è un inibitore selettivo della Janus Chinasi 1 (JAK 1), una delle tirosin-chinasi non recettoriali coinvolte nella trasduzione del segnale mediato da citochine centrali nel processo infiammatorio come IL6.

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

Due studi si proponevano di identificare i trascritti genici associati all'artrite reumatoide (AR) che vengono alterati dal trattamento con filgotinib. Dopo 12 settimane di terapia, i pazienti con AR attiva hanno mostrato una riduzione del 59% dell'espressione dei 197 geni correlati positivamente al punteggio di malattia DAS28 in entrambi gli studi. Il farmaco ha mostrato di invertire parzialmente il profilo di espressione del gene disregolato associato al punteggio DAS28 al basale, in linea con l'efficacia osservata nei pazienti con AR.

COMMENTO

I farmaci per la AR come i DMARD sono caratterizzati da una lenta insorgenza d'azione, o richiedono la somministrazione iniettiva. Farmaci orali a rapida insorgenza d'azione come i JAK inibitori possono rappresentare una importante alternativa terapeutica, forse in modo maggiore se specifici per JAK1.

IGURATIMOD

FASE III

COME AGISCE

Iguratimod è una piccola molecola che inibisce la produzione di immunoglobuline e varie citochine infiammatorie, oltre a esercitare effetti anabolici sul metabolismo osseo e a inibire la cicloossigenasi-2, fornendo un'azione sinergica a breve termine contro il dolore e l'infiammazione.

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

Un primo studio su pazienti con artrite reumatoide (AR) e scarsa risposta al trattamento con DMARD tradizionali o biologici, l'aggiunta di iguratimod ha migliorato il punteggio DAS28 dopo 6 mesi ($p<0,0001$), con effetti avversi non gravi come l'aumento delle transaminasi, stomatite e vertigini.
Un secondo studio in pazienti con AR, che ha confrontato il farmaco con altri DMARDs, la terapia di associazione con iguratimod o sulfasalazina, in aggiunta a metotrexate, non ha mostrato una differenza significativa nell'attività della malattia.

COMMENTO

Nel complesso iguratimod mostra efficacia e tollerabilità sovrapponibili ad altri DMARD, come metotrexate e sulfasalazina. In attesa di ulteriori studi, il suo impiego ottimale sembra attualmente la combinazione con altri DMARD, quando la risposta dei pazienti al singolo trattamento è insufficiente.

Artrite reumatoide: dove va la ricerca

UPADACITINIB

FASE III

COME AGISCE

Upadacitinib è un inibitore selettivo della Janus Chinasi 1 (JAK 1), una molecola che gioca un ruolo importante nei processi infiammatori alla base dell'artrite reumatoide (AR).

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

Nei diversi studi presentati, upadacitinib ha dimostrato di migliorare le risposte ACR20 e DAS28 rispetto al placebo, dopo 12 settimane, in pazienti con AR e risposta inadeguata ai DMARDS, e ha migliorato sintomi e segni della malattia dopo lo switch da metotrexate in pazienti con risposta inadeguata allo stesso. Ha inoltre mantenuto la sua efficacia nell'estensione in aperto della durata di 72 settimane dello studio BALANCE II e ha dimostrato una risposta più rapida rispetto a placebo in pazienti con risposta inadeguata ai DMARDs, sia tradizionali che biologici. Due studi hanno infine messo in evidenza che tanto l'insufficienza renale quanto una moderata insufficienza epatica non hanno avuto un impatto rilevante sulla farmacocinetica di upadacitinib.

COMMENTO

Upadacitinib è attualmente in valutazione in studi di Fase III per il trattamento di artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa e artrite psoriasica.

CORTICOTROPINA INIETTIVA REPOSITORY

FASE IV

COME AGISCE

La corticotropina (ACTH) è un ormone prodotto nell'adenoipofisi. La sua somministrazione stimola la secrezione di cortisolo e altri ormoni steroidei, in grado di attenuare la risposta del sistema immunitario e contrastare lo sviluppo degli stati infiammatori.

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

È stata presentata al congresso EULAR una analisi ad interim di una estensione di 12 settimane in doppio cieco in corso su pazienti con artrite reumatoide (AR) attiva nonostante la terapia con 1-2 DMARDs e corticosteroidi. La maggior parte dei pazienti trattati con una iniezione di corticotropina repository (RCI) 80 U per via sottocutanea, due volte a settimana per 12 settimane, ha raggiunto l'endpoint primario di una bassa attività di malattia (LDA).
I risultati suggeriscono che la RCI può rappresentare un trattamento alternativo, sicuro ed efficace, per migliorare l'attività della malattia in pazienti con AR persistentemente attiva nonostante la terapia.

COMMENTO

La RCI è approvata negli Stati Uniti nella AR come terapia aggiuntiva per la somministrazione a breve termine, durante un episodio acuto o una riacutizzazione.

Artrite reumatoide: dove va la ricerca

SARILUMAB

FASE IV

COME AGISCE

Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6), una citochina considerata centrale nell'infiammazione e nella distruzione articolare alla base dell'artrite reumatoide (AR), e presente in livelli elevati nel liquido sinoviale di questi pazienti.

SINTESI DEI DATI PRESENTATI ALL'EULAR

In una analisi *post hoc* dello studio di Fase III MONARCH che confrontava sarilumab ed adalimumab in assenza di methotrexate, in pazienti con AR e sintomi depressivi, la monoterapia con sarilumab è risultata più efficace a quella con adalimumab nel controllare i segni e i sintomi della malattia come espressi in alcuni patient reported outcomes, forse come conseguenza del diverso target d'azione (IL-6R vs TNFα). L'analisi *post hoc* dello studio TARGET ha mostrato che la combinazione sarilumab + DMARDs tradizionali è efficace e sicura in pazienti con AR con precedente fallimento, sia primario che secondario, della terapia con TNF inibitori (fallimento sin da subito o fallimento dopo una iniziale efficacia).

COMMENTO

Sarilumab è il primo inibitore recettoriale IL-6 interamente umano, da somministrarsi per via sottocutanea ogni due settimane. È già stato approvato in Europa e si attende presto anche l'approvazione italiana.

Artrite reumatoide, upadacitinib migliora numerosi outcome riferiti dai pazienti

Upadacitinib, un inibitore selettivo selettivo JAK1 attualmente oggetto di valutazione clinica nell'artrite reumatoide (AR) nel programma di studi clinici di fase III SELECT, ha migliorato in modo significativo la maggior parte delle misure di PRO (outcome riferiti dai pazienti) pre-specificate nei trial SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND and SELECT-MONOTHERAPY.

Lo comunica Abbvie, azienda responsabile dello sviluppo clinico del farmaco, a distanza di alcuni mesi dalla pubblicazione dei dati di efficacia dei 3 studi in questione.

Perchè scegliere i PRO come target di efficacia?

I pazienti con AR sperimentano restrizioni progressive e significative nello svolgimento delle normali attività quotidiane, riportando frequentemente al proprio medico la presenza di dolore, rigidità articolare e limitazione dell'attività fisica.

Questi esempi di sintomalogia riferita dai pazienti compaiono precocemente, considerando il decorso della malattia, e, se presenti, possono impattare in modo importante sulla loro qualità di vita.

Sia ACR che EULAR hanno individuato nei PRO dei fattori importanti da considerare nella determinazione dell'attività di malattia dei pazienti, raccomandandone la valutazione nella pratica clinica quotidiana quando si considera la risposta alla terapia. Da ultimo, anche gli enti regolatori preposti hanno raccomandato l'impiego dei PRO come misure aggiuntive della efficacia di un trattamento nei clinical trial sull'AR.

Prof. Florenzo Iannone

I JAK inibitori, una nuova classe di farmaci che promette di migliorare la cura delle malattie reumatiche

GUARDA IL VIDEO

Alcune informazioni su upadacitinib e sui trial SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND e SELECT-MONOTHERAPY.

Upadacitinib, un inibitore selettivo selettivo JAK1, ha un ruolo documentato nella patofisiologia dell'AR di altri disturbi infiammatori mediati dal sistema immunitario. La sua efficacia terapeutica è stata studiata nell'AR nel programma SELECT e in molteplici patologie immunitarie mediate come l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn, la colite ulcerosa, la spondilite anchilosante e la dermatite atopica.

Il programma SELECT di fase 3 in pazienti con AR ha valutato più di 4.000 pazienti con malattia da moderata a grave in 6 studi,

tra cui valutazioni di efficacia, sicurezza e tollerabilità. Le misure chiave valutate includono le risposte dell'American College of Reumatology Criteria (ACR), l'attività della malattia e l'inibizione della progressione radiografica.

SELECT-NEXT è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, he ha valutato l'efficacia e la sicurezza di 2 dosi giornaliere (15 e 30 mg) di upadacitinib in pazienti adulti con AR moderata-severa in dose stabilizzata con DMARDcs e con risposta inadeguata ad altro DMARDcs. Gli endpoint primari includevano la percentuale di soggetti che avevano ottenuto una risposta ACR20 e LDA dopo 12 settimane di trattamento. Gli endpoint secondari includono la percentuale di pazienti che avevano raggiunto la risposta ACR50 e ACR70 e la remissione clinica alla settimana 12.

I risultati dello studio SELECT-NEXT hanno mostrato che dopo 12 settimane di trattamento, le dosi giornaliere di upadacitinib, 15 mg e 30 mg, hanno soddisfatto in misura superiore gli endpoint primari di ACR20 e LDA. Anche tutti gli endpoint secondari classificati sono stati raggiunti anche con entrambe le dosi in proporzioni percentuali di pazienti maggiori.

SELECT-BEYOND è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di 2 dosi giornaliere pari 15 mg e 30 mg di upadacitinib in pazienti adulti con artrite da moderata a grave. I pazienti che hanno partecipato allo studio erano in trattamento con una dose stabile di DMARD sintetici convenzionali (csDMARDs) e avevano avuto una inadeguata risposta o erano intolleranti ai bDMARDs.

Gli endpoint primari includevano la percentuale di soggetti che avevano ottenuto una risposta ACR20 e LDA dopo 12 settimane di trattamento. Gli endpoint secondari includono la percentuale di pazienti che avevano raggiunto la risposta ACR50 e ACR70 alla settimana 12.

I risultati dello studio SELECT-BEYOND hanno mostrato che dopo 12 settimane di trattamento, le dosi giornaliere di upadacitinib, 15 mg e 30 mg, hanno soddisfatto in misura superiore gli endpoint primari di ACR20 e LDA. Anche tutti gli endpoint secondari classificati sono stati raggiunti anche con entrambe le dosi in proporzioni percentuali di pazienti maggiori. Risultati positivi sono stati mostrati in una popolazione difficile da trattare in cui più di metà era stata precedentemente trattata con 2 o più biologici.

SELECT-MONOTHERAPY ha coinvolto pazienti con AR di grado moderato-severo e risposta inadeguata ad una dose stabilizzata di MTX. I pazienti reclutati nel trial sono stati randomizzati a switch terapeutico da MTX ad uno dei due dosaggi testati di upadacitinib (ABT-494) oppure alla continuazione del trattamento pregresso con il DMARDs. Oltre agli endpoint primari della risposta ACR20 e della ridotta attività di malattia), tra gli endpoint

secondari previsti dal protocollo del trial vi era la valutazione dei pazienti con raggiungimento delle risposte ACR50/70 e di quelli che raggiungeveno la remissione clinica a 14 settimane. Anche in questo caso le dosi giornaliere di upadacitinib, 15 mg e 30 mg, hanno soddisfatto in misura maggiore sia gli endpoint primari di ACR20 e LDA che gli endpoint secondari considerati.

Effetti upadacitinib su alcuni outcome riferiti dai pazienti (PROs)

Funzione fisica

1) Nello studio SELECT-NEXT, il miglioramento della funzione fisica, misurato sulla base dell'indice di disabilità HAQ-DI, si è manifestata già nel corso della prima settimana dal trattamento iniziale con upadacitinib ad entrambe le dosi testate (15 e 30 mg). A 12 settimane, rispettivamente il 72% e il 68% dei pazienti in trattamento con upadacitinib 15/30 mg ha sperimentato un miglioramento del punteggio HAQ-DI rispetto al 49% dei pazienti del gruppo placebo ($p<0,05$)

2) Nello studio SELECT-BEYOND, il miglioramento della funzione fisica (HAQ-DI) è stato osservato a due settimane dall'inizio dello studio con upadacitinib ad entrambe le dosi testate. A 12 settimane, rispettivamente il 63% e il 55% dei pazienti in trattamento con upadacitinib 15/30 mg ha sperimentato un miglioramento del punteggio HAQ-DI rispetto al 37% dei pazienti del gruppo placebo ($p<0,05$).

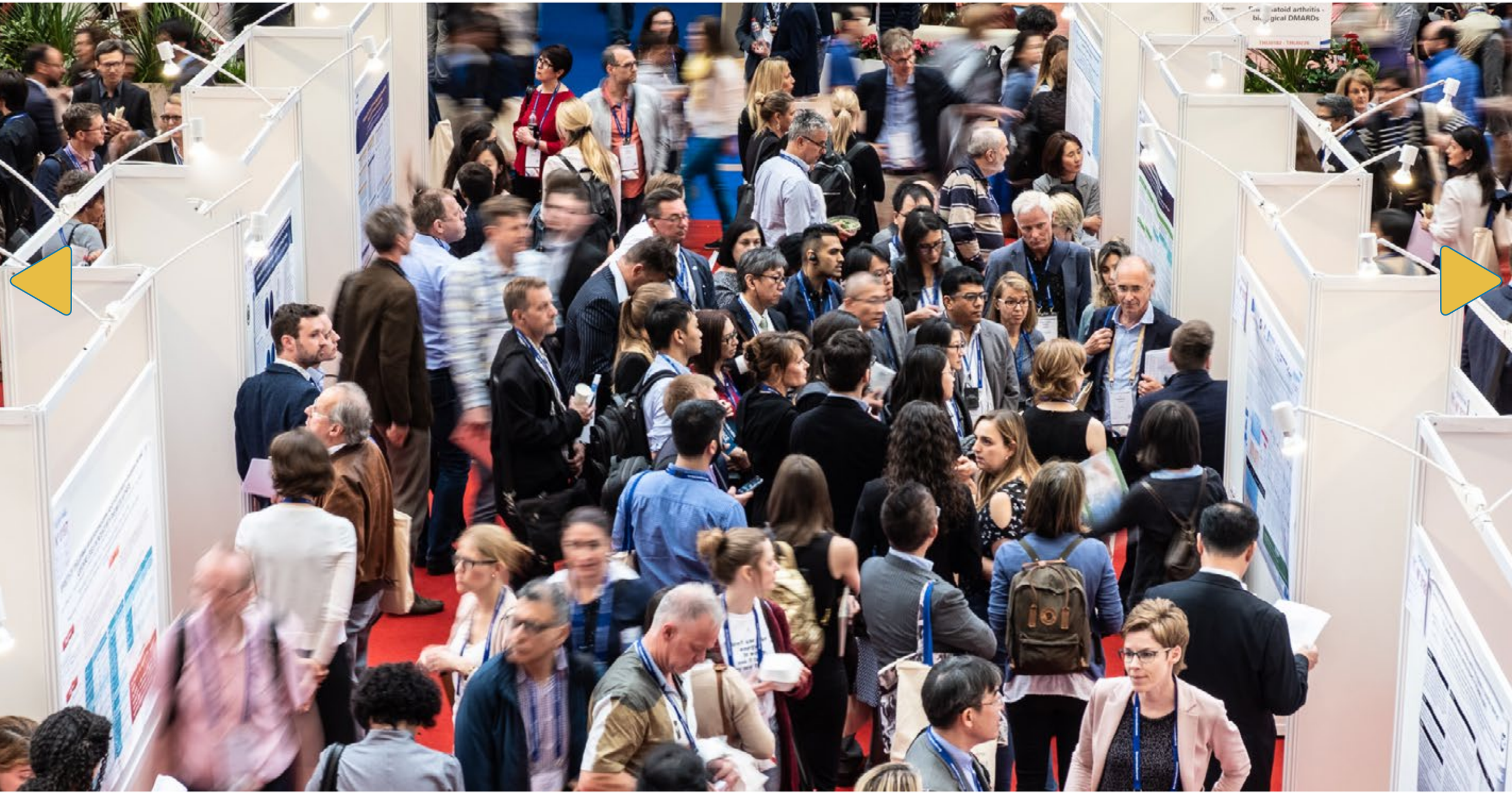
Dolore articolare

1) Nello studio SELECT-NEXT, i pazienti hanno sperimentano una riduzione del dolore percepito, misurato su scala VAS, nel corso della prima settimana dall'inizio del trattamento con upadacitinib, indipendentemente dalla dose utilizzata. A 12 settimane, il 73% dei pazienti trattati con ciascuna delle due dosi di upadacitinib ha sperimentato una riduzione del dolore percepito rispetto al 44% dei pazienti del gruppo placebo ($p<0,05$).

2) Nello studio SELECT-BEYOND, i pazienti hanno sperimentato una riduzione del dolore percepito già a 2 settimane dall'inizio del trattamento con upadacitinib, indipendentemente dalla dose utilizzata. A 12 settimane, il 74% e il 64% dei pazienti trattati con upadacitinib, rispettivamente, al dosaggio di 15 e 30 mg, ha sperimentato una riduzione del dolore percepito rispetto al 46% dei pazienti trattati con placebo ($p<0,05$).

Rigidità mattutina

1) Nello studio SELECT-NEXT, i pazienti trattati con upadacitinib hanno sperimentato una riduzione della severità della condizione di rigidità mattutina nel corso della prima settimana dall'inizio del trattamento, indipendentemente dalla dose utilizzata di farmaco. A 12 settimane, il 76% di quelli trattati con upadacitinib 15 mg e l'80% di quelli trattati al dosaggio maggiore ha riferito la riduzione della condizione di rigidità mattutina rispetto



al 60% dei pazienti del gruppo placebo (p<0,05). Non solo: i pazienti trattati con upadacitinib, indipendentemente dal dosaggio, hanno sperimentato una riduzione media di 85 minuti della durata della condizione di rigidità mattutina rispetto a 34 minuti con placebo (p<0,05) a 12 settimane.

2) Nello studio SELECT-BEYOND, la riduzione della severità della condizione di rigidità mattutina, osservata a seguito dell'impiego di upadacitinib, indipendentemente dal dosaggio impiegato, è stata raggiunta entro una settimana dall'inizio del trattamento. A 12 settimane, l'80% dei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e il 72% di quelli trattati con il farmaco al dosaggio maggiore ha sperimentato una riduzione della severità della condizione di rigidità mattutina rispetto al 56% dei pazienti del gruppo placebo (p<0,05). Inoltre, i pazienti hanno sperimentato a 12 settimane una riduzione media, rispettivamente, di 81 e 80 minuti della durata di questo evento avverso rispetto a 15 minuti nel gruppo placebo (p<0,05).

Dati su PROs provenienti dallo studio SELECT-MONOTHERAPY

Il trattamento monoterapico con upadacitinib è risultato associato ad miglioramento della funzione fisica (punteggio HAQ-DI) e della qualità di vita legata allo stato di salute (punteggio questionario SF-36) come pure a riduzione della durata della condizione di rigidità mattutina rispetto ai pazienti in terapia con MTX. Inoltre, i pazienti trattati con upadacitinib hanno sperimentato un miglioramento clinicamente significativo, già a 2 settimane dall'inizio della terapia, della funzione fisica, del dolore percepito e della rigidità mattutina rispetto a quanto osservato a 8 settimane per la funzione fisica e a 4 settimane per il dolore e la rigidità mattutina nei pazienti in terapia con MTX.

Riassumendo

I risultati provenienti da alcuni trial clinici registrativi di Fase 3 sull'impiego di upadacitinib nell'AR hanno mostrato come l'inibitore sperimentale di Jak 1 sia in grado di migliorare la funzione fisica, il dolore articolare e la rigidità mattutina in diverse popolazioni di pazienti con AR.

Deterioramento e alterazione della funzione fisica, associati con l'AR, possono influenzare in modo drammatico la qualità di vita dei pazienti. I pazienti inclusi in SELECT-NEXT e SELECT-BEYOND si caratterizzano per una patologia, l'AR, di difficile gestione in quanto resistente a terapie pregresse. È pertanto molto incoraggiante osservare come i miglioramenti di efficacia clinica riportati da questi studio si riflettano anche su alcune misure di outcome riferite dai pazienti.

Quanto allo studio SELECT-MONOTHERAPY, inoltre, i dati disponibili dimostrano, pertanto, che upadacitinib può essere utilizzato sia da solo che in combinazione con MTX, dal momento che i miglioramenti relativi ai PRO osservati sono risultati più tempestivi e superiori rispetto ai miglioramenti documentati con la monoterapia con MTX.

Nicola Casella

Bibliografia

Strand, V et al. Upadacitinib Improves Patient-Reported Outcomes In Patients With Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response To Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs: Results From SELECT-NEXT. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018). June 2018.

Strand, V et al. Upadacitinib In Patients With Active Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response Or Intolerance To Biological DMARDs: A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Doubleblind Study Of A Selective JAK1 Inhibitor. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018). June 2018.

Smolen, J et al. Upadacitinib As Monotherapy: A Phase 3 Randomized Controlled Double-Blind Study In Patients With Active Rheumatoid Arthritis And Inadequate Response To Methotrexate. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018). June 2018.

Box- 1 Upadacitinib, un inibitore selettivo JAK 1 di seconda generazione

Le JAK chinasi: una famiglia coinvolta in molti processi biologici

Gli inibitori di Jak chinasi rappresentano un'opzione terapeutica disponibile per il trattamento dell'artrite reumatoide, permettendo il controllo della malattia e, in alcuni casi, anche la remissione.

È nota l'esistenza di quattro enzimi JAK: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2.

Si ritiene che le citochine JAK-dipendenti siano implicate nella patogenesi di un certo numero di malattie infiammatorie e autoimmuni; pertanto, i JAK inibitori potrebbero essere utili per il trattamento di una vasta gamma di malattie infiammatorie. In caso di alterata regolazione dell'attività di specifici enzimi JAK si può infatti sviluppare un processo infiammatorio e un'attivazione anomala del sistema immunitario.

JAK1 e JAK2 hanno ruoli diversi, essendo coinvolti nella difesa immunitaria, nell'ematopoiesi, nella crescite e nello sviluppo neurale. JAK3 e Tyk-2 giocano un ruolo essenziale nella risposta immunitaria.

Le JAK chinasi nella fisiopatologia dell'AR

L'inibizione di Jak1 è stata associata con la riduzione di espressione di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e IFN alfa, beta e gamma, come pure con il controllo dell'infiammazione.

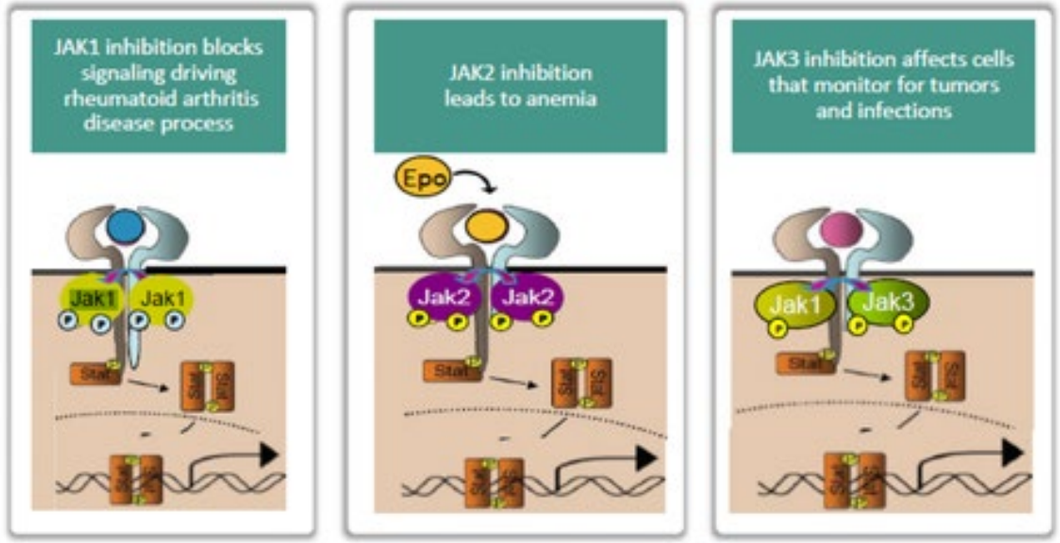
L'inibizione selettiva di JAK1, pertanto, potrebbe aumentare l'efficacia e ridurre gli effetti indesiderabili associati con l'inibizione di JAK2, JAK3 e Tyk-2 (fig. 1).

Upadacitinib rappresenta un inibitore di JAK chinasi di seconda generazione, con un'elevata selettività per il recettore JAK1. In questo modo, il farmaco riesce a minimizzare i possibili effetti collaterali legati al legame con i recettori JAK2 e JAK3.

La selettività di upadacitinib nel legame con JAK1 è 74 volte superiore al legame con JAK2, con una concentrazione inibente al 50% [IC50] pari a 8 nM rispetto a 600 nM, rispettivamente nei saggi cellulari, e con una selettività per JAK1 vs. JAK3 58 volte superiore, con una IC50 di 40 nM rispetto a 2,3 µM, rispettivamente, nei saggi biochimici.

Questo aumento di selettività per JAK1 si traduce in un miglioramento del profilo rischio-beneficio, come è stato confermato negli studi registrativi di Fase 3 ormai prossimi alla conclusione.

JAK-1 selectivity offers potential for higher efficacy, while limiting pan-JAK side effects



Molecule	JAK1 Potency	JAK1/JAK2 Selectivity	JAK1/JAK3 Selectivity
ABT-494	8.5 nM IC50	74 X	58 X

Box- 2- Upadacitinib in clinica: il programma di studi clinici SELECT

L'efficacia terapeutica di upadacitinib nell'AR è stata studiata nel programma di studi clinici SELECT, nonchè in molteplici patologie immunitarie mediate come l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn, la colite ulcerosa, la spondilite anchilosante e la dermatite atopica (tab.1).

Il programma SELECT di fase 3 in pazienti con AR ha valutato più di 4.000 pazienti con malattia da moderata a grave in 6 studi. Questi hanno incluso pazienti adulti con risposta inadeguata ai DMARDcs, come MTX, o a DMARDb, come pure in pazienti naive al MTX.

Gli studi in questione hanno effettuato valutazioni di efficacia, sicurezza e tollerabilità del trattamento nelle sottopopolazioni diverse di pazienti con AR sopra indicate. Le misure chiave valutate incluse sono state le risposte dell'American College of Reumatology Criteria (ACR), l'attività della malattia e l'inibizione della progressione radiografica (tab.2).

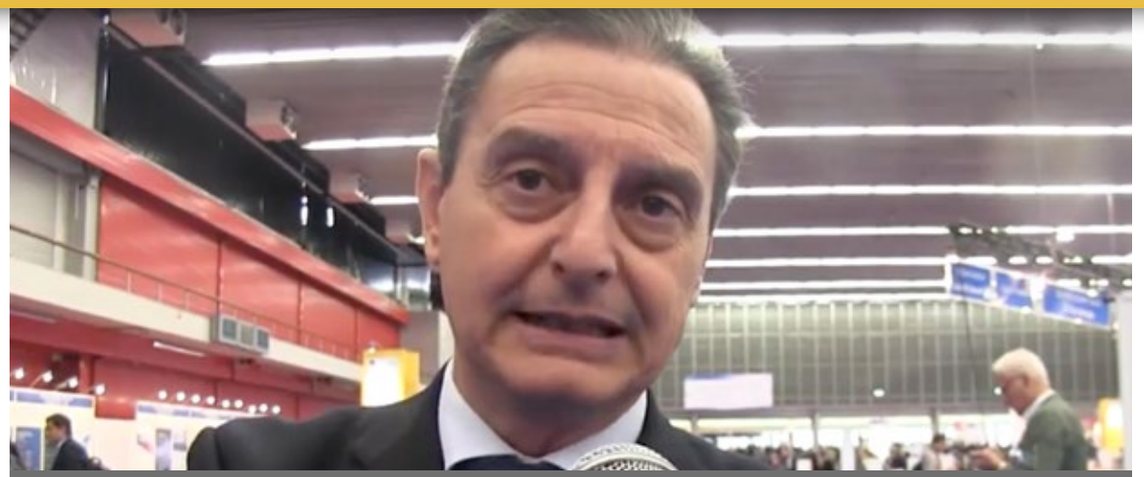
Upadacitinib Clinical Trials			
Abbvie is studying upadacitinib across several immune-mediated conditions.			
Areas of research	**Phase 1**	**Phase 2**	**Phase 3**
Rheumatoid arthritis	✔	✔	✔
Psoriatic arthritis	✔	✔	✔
Crohn's disease	✔	✔	✔
Ulcerarive colitis	✔	✔	✔
Ankylosing spondylitis	✔	✔	
Atopic dermatitis	✔	✔	
Giant cell arteritis	✔	✔	

	SELECT BEYOND Study	**SELECT CHOICE Study**	**SELECT COMPARE Study**	**SELECT EARLY Study**	**SELECT MONOTHERAPY Study**	**SELECT NEXT Study**
Study design	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Randomized, double-blind, active-controlled	Randomized, double-blind, placebo-controlled and active-controlled	Randomized, double-blind, active-controlled	Randomized, double-blind, active-controlled	Randomized, double-blind, placebo-controlled
Key Enrollment Criteria	On stable dose of csDMARDs and have had an IR or intolerance to bDMARDs	On stable dose of csDMARDs and have had an IR or intolerance to bDMARDs	On stable dose of MTX and have had an IR to MTX	MTX-naive	Have had an IR to MTX	On stable dose of csDMARDs and have had an IR to csDMARDs
Type of therapy	Upadacitinib in combination with csDMARDs	Upadacitinib in combination with csDMARDs	Upadacitinib in combination with MTX	Upadacitinib monotherapy	Upadacitinib monotherapy	Upadacitinib in combination with csDMARDs
Comparator	PBO**	Abatacept	Adalimumab*			
PBO**	MTX	MTX*	PBO**			
Actual/ Estimated	499	550	1629	993	648	662

Artrite reumatoide, sarilumab mantiene, a 5 anni, la capacità di inibizione del danno radiografico

Sarilumab, in associazione con DMARDcs, presenta un'efficacia clinica sostenuta e la capacità di inibire la progressione del danno strutturale fino a più di 5 anni di follow-up in pazienti con AR sottoposti a diversi trattamenti farmacologici pregressi. Inoltre, il profilo di safety del trattamento di combinazione a base dell'inibitore recettoriale di IL-6 e DMARDcs si è mantenuto stabile nel tempo, in assenza di emersione di nuovi eventi avversi rispetto a quelli già noti.

Questi i risultati principali di uno studio presentato nel corso dell'ultimo congresso EULAR ad Amsterdam.



Prof. Roberto Gerli

Artrite reumatoide e sistema cardiovascolare: ruolo della interleukina 6

Informazioni su sarilumab

Sarilumab è un anticorpo monoclonale totalmente umano che si lega al recettore dell'interleuchina 6 (IL-6R) e blocca la cascata di segnalazione pro-infiammatoria mediata dall'IL-6 che stimola l'infiammazione.

Nel liquido sinoviale dei pazienti con artrite reumatoide sono presenti elevati livelli di IL-6, svolgendo dunque un ruolo importante sia nell'infiammazione patologica sia nella distruzione articolare, segni distintivi dell'artrite reumatoide.

Lo scorso anno, la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio a sarilumab in combinazione con metotrexato (MTX) per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non rispondono in maniera adeguata oppure risultano intolleranti

GUARDA IL VIDEO

a uno o più farmaci antireumatici modificanti il decorso della malattia (DMARD), come il metotrexato. Sarilumab potrà essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato oppure quando il trattamento con questo farmaco non sia appropriato.

Alla base del processo di approvazione del farmaco nell'AR di grado moderato-severo da parte di EMA vi è stato un programma di 7 trial clinici registrativi di fase 3 del programma globale di sviluppo clinico SARIL-RA. Questi studi includono i dati di oltre 3.300 pazienti adulti con artrite reumatoide attiva da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a uno o più DMARD biologici o non biologici **(fig.1)**

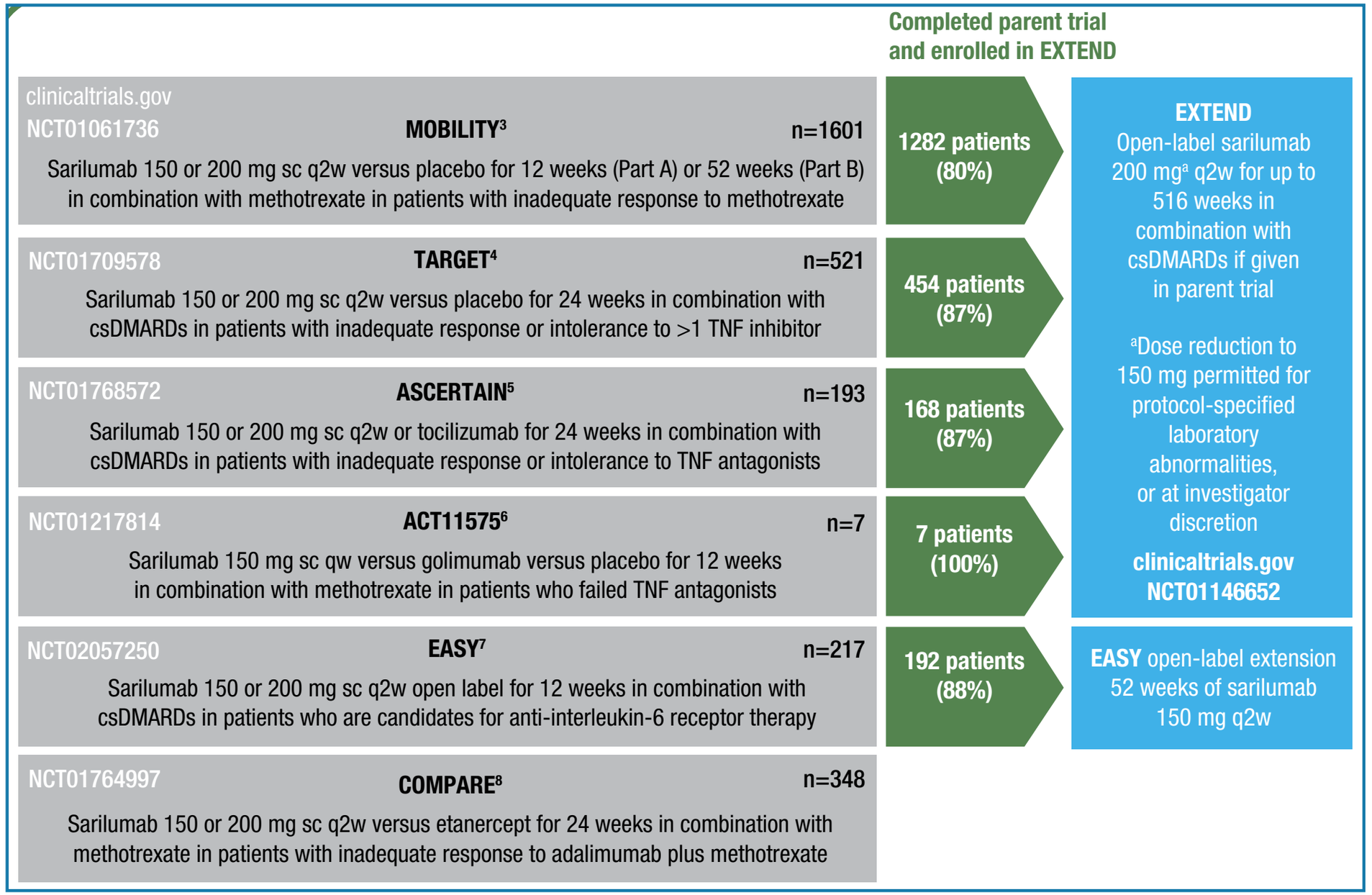


Figura 1

Obiettivi e disegno dello studio

L'efficacia e la tollerabilità di sarilumab somministrato sottocute in combinazione con DMARDcs sono state oggetto di due studi del programma SARIL-RA sopra citato: lo studio MOBILITY e lo studio TARGET.

Lo studio MOBILITY (N=1197) aveva valutato sarilumab in combinazione con MTX come opzione di trattamento degli adulti con RA di grado moderato-severo e risposta inadeguata al MTX. I risultati del trial hanno dimostrato che il farmaco, ai dosaggi testati di 150 e 200 mg a cadenza quindicinale, in combinazione con MTX, ha migliorato ad un anno in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo gli outcome sintomatici, funzionali e radiografici.

Lo studio TARGET, invece, (N=522), aveva valutato sarilumab, in combinazione con DMARDcs, come opzione di trattamento negli adulti con RA di grado moderato-severo, che avevano mostrato una risposta inadeguata o erano intolleranti a uno o più inibitori del TNF-alfa, dimostrando come il trattamento in questione fosse in grado di migliorare segni e sintomi di RA, come pure la funzione fisica a 24 settimane rispetto al gruppo placebo.

Nello studio che è stato presentato al Congresso, i ricercatori si sono proposti di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine con sarilumab, in combinazione con DMARDcs, in 2.887 pazienti con AR che avevano completato gli studi MOBILITY o TARGET ed erano successivamente stati reclutati nello studio EXTEND.

Lo studio EXTEND, ancora in corso di svolgimento, è uno studio open-label che ha sottoposto a trattamento a cadenza quindicinale con sarilumab 200 mg o 150 mg per 10 anni in combinazione con DMARDcs (se somministrati nel trial di provenienza – in questi caso MOBILITY o TARGET).

I risultati presentati al congresso si riferiscono ad un follow-up attualmente giunto al quinto anno.

Risultati principali

Dati di efficacia radiografica e clinica

Nella popolazione in toto dei pazienti degli studi MOBILITY o TARGET entrati in EXTEND, l'età media all'inizio della fase di estensione in aperto era pari a 51,8 anni (SD= 12,2), con una durata media di AR pari a 9,4 anni (SD= 8,4). La quasi totalità dei pazienti era di sesso femminile (81,3%) e il 38,7% del campione

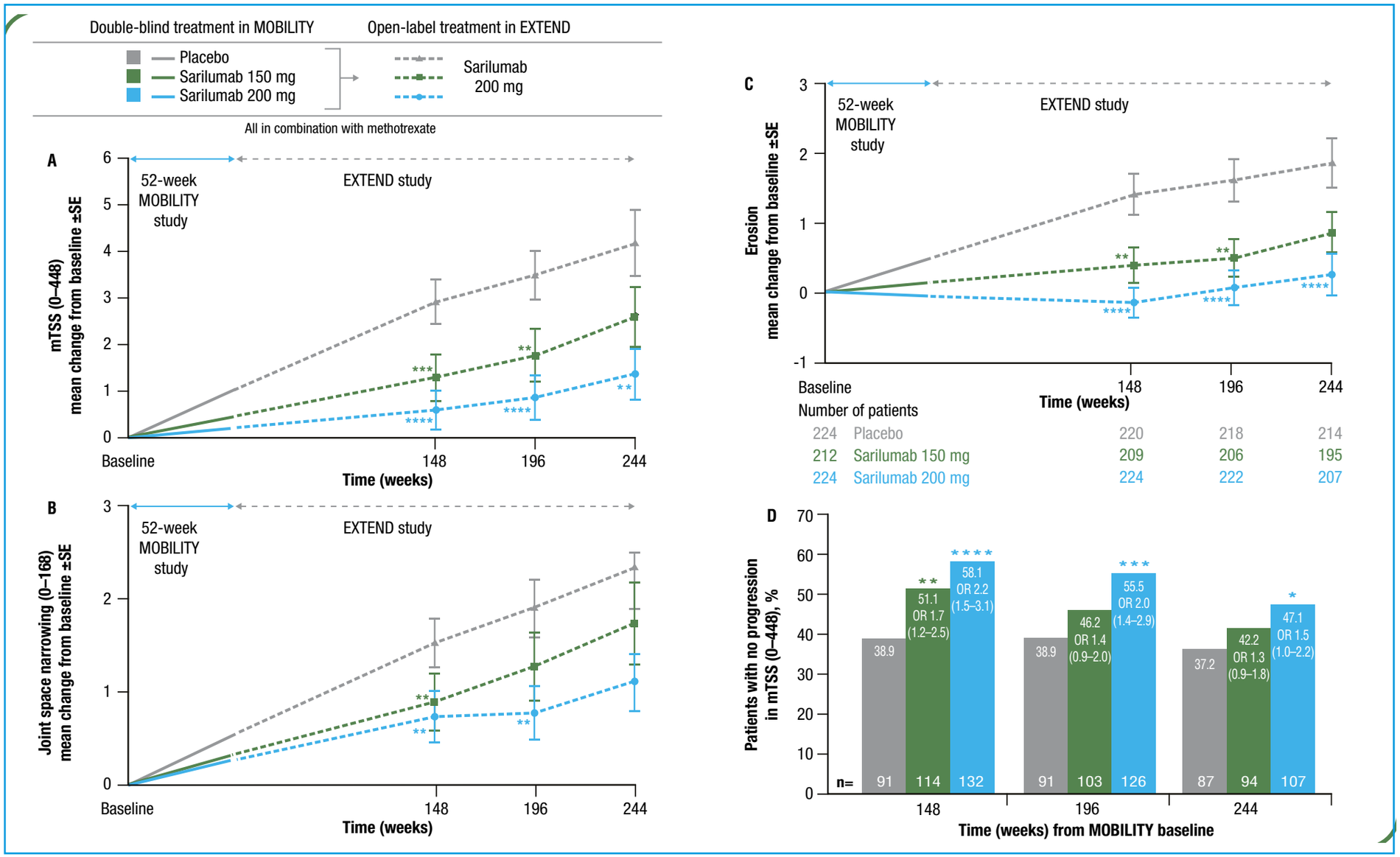


Figura 2

Dott. Andrea Lo Monaco

Quali sono le complicanza extra articolari dell'artrite reumatoide?

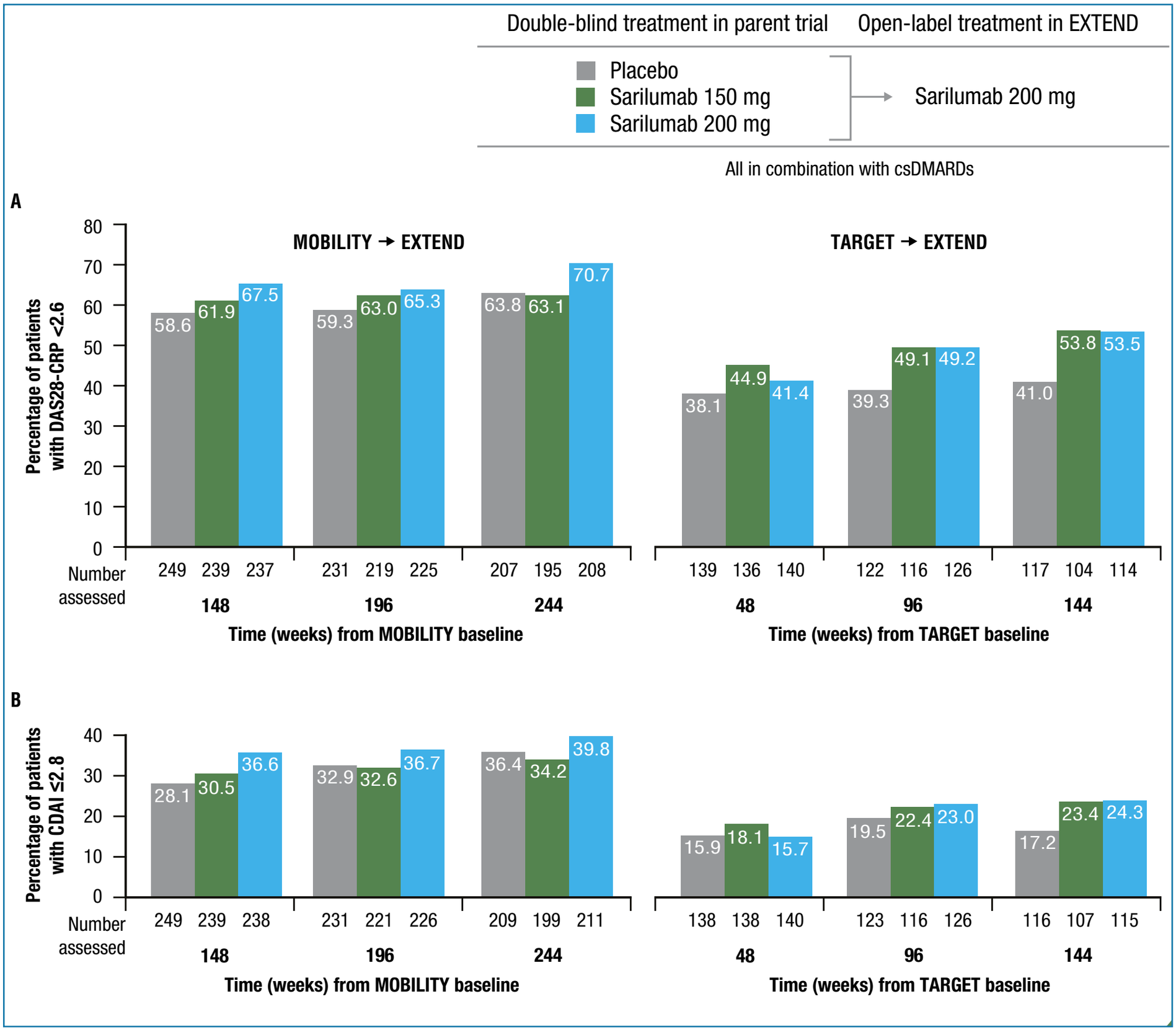
GUARDA IL VIDEO

era stati precedentemente esposto a trattamento pregresso con un DMARDb.

Dall'analisi a 5 anni, è emerso un sostanziale mantenimento dell'efficacia radiografica e clinica di sarilumab, in aggiunta a DMARDcs rispetto al placebo.

Nello specifico, è stato osservato che il trattamento iniziale con sarilumab, indipendentemente dal dosaggio iniziale utilizzato, era associato ad un outcome radiografico significativamente migliore rispetto al placebo **(fig.2)**, anche se, a livello numerico, l'outcome migliore è stato ottenuto nei pazienti inizialmente sottoposti a trattamento con sarilumab 200 mg.

Quanto all'efficacia clinica, anche i punteggi DAS28-CRP<2,6 o CDAI <2,8 (entrambi espressione di raggiungimento della remissione clinica di malattia) sono rimasti sostanzialmente stabili nel corso del follow-up di 5 anni **(fig.3)**.


Double-blind treatment in parent trial
Open-label treatment in EXTEND
Placebo
Sarilumab 150 mg
Sarilumab 200 mg
Sarilumab 200 mg
All in combination with csDMARDs
A
MOBILITY → EXTEND
TARGET → EXTEND
Percentage of patients with DAS28-CRP <2.6
80
70
60
50
40
30
20
10
0
58.6
61.9
67.5
59.3
63.0
65.3
63.8
63.1
70.7
38.1
44.9
41.4
39.3
49.1
49.2
41.0
53.8
53.5
Number assessed
249 239 237
231 219 225
207 195 208
139 136 140
122 116 126
117 104 114
148
196
244
48
96
144
Time (weeks) from MOBILITY baseline
Time (weeks) from TARGET baseline
B
Percentage of patients with CDAI ≤2.8
40
30
20
10
0
28.1
30.5
36.6
32.9
32.6
36.7
36.4
34.2
39.8
15.9
18.1
15.7
19.5
22.4
23.0
17.2
23.4
24.3
Number assessed
249 239 238
231 221 226
209 199 211
138 138 140
123 116 126
116 107 115
148
196
244
48
96
144
Time (weeks) from MOBILITY baseline
Time (weeks) from TARGET baseline

Dati di safety
Il tasso di incidenza di eventi avversi (AE) di speciale interesse è rimasto anch'esso stabile nel corso del follow-up a 5 anni, non associato ad emersione di nuovi segnali di safety rispetto a quanto già noto (ad esempio AE seri o infezioni serie).

Quanto, invece, all'incidenza di reazioni al sito di iniezione, conta neutrofili <1 Giga/L o di alanina aminotransferasi (ALT) elevate, è stato osservata una diminuzione dell'incidenza nel corso del follow-up.

Riassumendo

I risultati di questo studio di estensione a 5 anni, condotto in popolazioni con AR trattate con sarilumab in associazione a DMARDcs, sono consistenti con il profilo di safety osservato nei trial del programma clinico SARIL-RA che hanno portato all'approvazione di sarilumab nel trattamento di questa condizione clinica.

Risposte cliniche durature sono state mantenute con il trattamento con sarilumab al dosaggio maggiore e anche al dosaggio minore in caso di anomalie di alcuni parametri di laboratorio.

Sia l'attività di malattia che la progressione radiografica si sono ridotte in maniera importante con l'inibitore recettoriale di IL-6, sia nella fase randomizzata che in quella in aperto dei due studi MOBILITY e TARGET.

Considerando i gruppi di randomizzazione iniziali, è stato osservato che i punteggi DAS28-CRP e CDAI hanno raggiunto gli stessi livelli, come pure le percentuali di pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica (sia in base al punteggio DAS28 che CDAI).

Uno dei più importanti goal di trattamento nell'AR è l'inibizione della progressione del danno articolare.

Il trattamento con sarilumab si è dimostrato in grado, anche a 5 anni, di ridurre la progressione radiografica del danno, indipendentemente dal dosaggio, anche se i migliori risultati si sono ottenuti nei pazienti inizialmente randomizzati al dosaggio maggiore piuttosto che in quelli che sono passati dal dosaggio inferiore al dosaggio superiore.

Per tutti queste ragioni, lo studio amplia e suffraga la base di dati a supporto dell'impiego di questo farmaco nell'artrite reumatoide.

Nicola Casella

Bibliografia

Burmester GR et al. Long-term efficacy with 5-year radiographic results and safety of sarilumab in combination with csDMARDs in patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2018; Poster SAT0172
Genovese MC et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. Arthritis Rheumatol. 2015 Jun;67(6):1424-37. doi: 10.1002/art.39093.
Fleischmann R et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01146652

Artrite reumatoide e comorbilità: focus su depressione, ruolo IL-6 e trattamento con sarilumab

Le comorbilità influenzano gli outcome di artrite reumatoide

I pazienti con artrite reumatoide (AR) mostrano una prevalenza più elevata di co-morbilità rispetto alla popolazione generale e alcuni fattori, quali l'età, la durata e l'attività di malattia, possono influenzarne il numero.

Così, ad esempio, i pazienti con AR e attività di malattia elevata presentano tassi di mortalità 2-3 volte superiori rispetto ai pazienti con AR e attività di malattia ridotta, mentre in uno studio di coorte olandese, i pazienti con AR mostrano un tasso di mortalità più elevato, rispetto alla popolazione generale, del 54%, con le 3 cause di morte più frequenti rappresentate dalle malattie cardio-circolatorie (32% sul totale dei decessi registrati), alcune neoplasie (21%) e le malattie respiratorie (12%) (1-3).

Ne consegue che le co-morbilità mostrano un effetto rilevante non solo sugli outcome clinici ma anche sulla qualità di vita dei pazienti e sull'aspettativa di vita, per cui una maggiore attenzione alla loro identificazione e alla loro gestione nei pazienti con AR potrebbe portare ad un miglioramento dei parametri succitati.

AR e depressione: una relazione pericolosa

Un corpus crescente di evidenze in letteratura suffraga l'esistenza di un legame tra la depressione e l'AR. Tale associazione è stata spiegata con l'elevazione persistente dei livelli di alcune citochine pro-infiammatorie come IL-6, e di alcune proteine di fase acuta, come la CRP.

Stando ai dati dello studio osservazionale RA-COMORA, la depressione rappresenta una delle comorbilità a maggior prevalenza nei pazienti con AR, interessando quasi il 42% dei pazienti italiani affetti da questa condizione clinica (4,5).

Gli effetti sullo stato di salute e la qualità di vita possono essere molto negativi nei pazienti artritici depressi: è stato dimostrato, infatti, in uno studio real life condotto in pazienti norvegesi sottoposti a primo trattamento con un farmaco anti-TNF (±MTX) o con MTX in monoterapia, che i pazienti con AR con maggiore sintomatologia depressiva hanno minori probabilità di raggiungere la condizione di remissione clinica rispetto a quelli meno gravi relativamente a questa comorbilità (6).

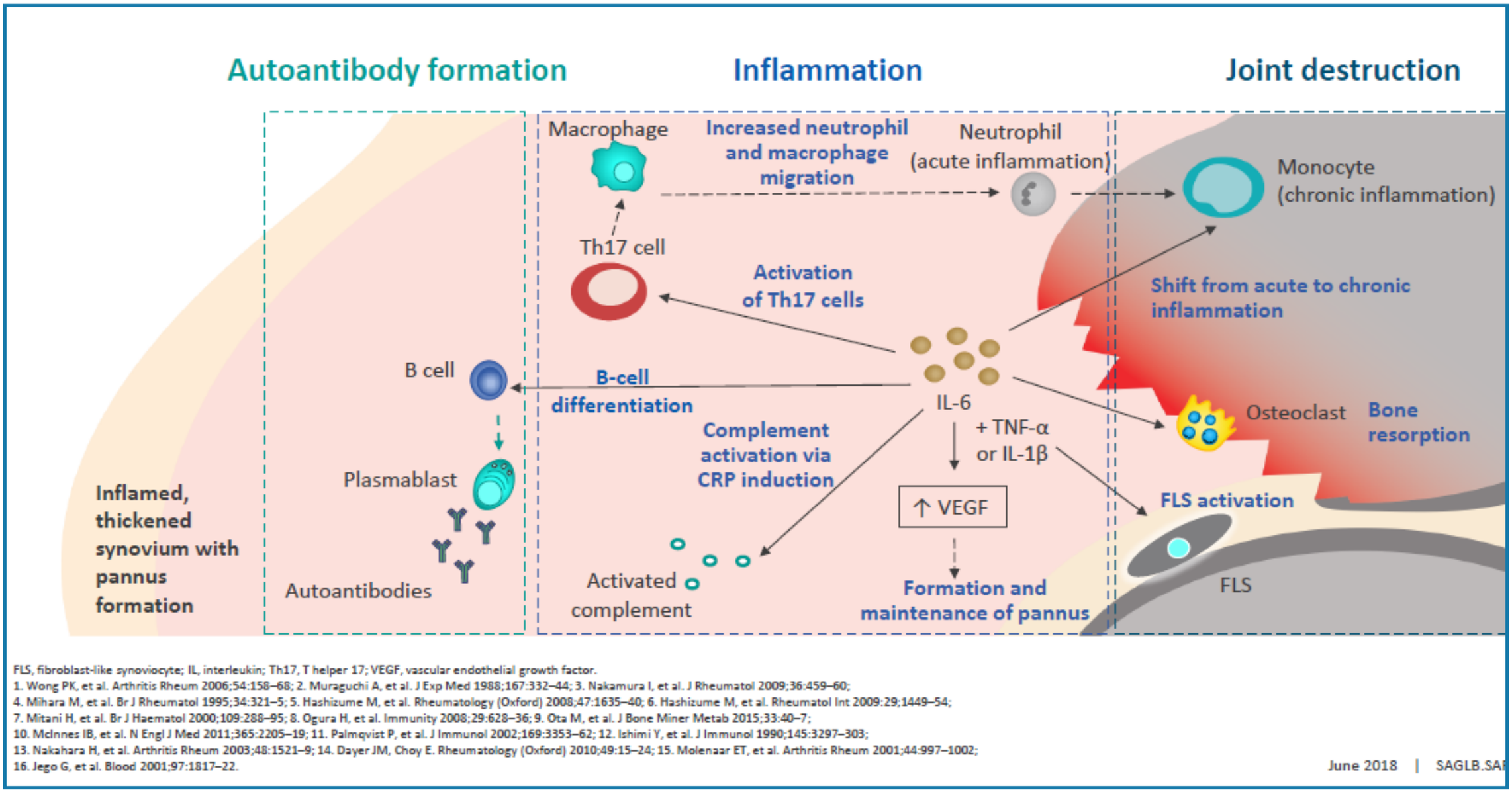
Non solo: esiste come una sorta di circolo vizioso nella manifestazione dei sintomi depressivi in presenza di AR. È stato dimostrato, infatti, che i pazienti che raggiungono la condizione di remissione clinica di AR sono anche quelli che hanno minori probabilità di mantenere sia la sintomatologia ansiosa (52%) che quella depressiva (65%) rispetto a quelli che non hanno raggiunto l'outcome clinico nell'AR (7).

IL-6 nella patogenesi dell'artrite reumatoide

IL-6 è una citochina fondamentale nella patogenesi dell'AR, contribuendo sia alla perturbazione del sistema immunitario innato e acquisito, sia alla produzione delle proteine coinvolte nell'espressione sistemica del disturbo.

L'IL-6 è associata a manifestazioni non solo articolari **(fig.1)** ma anche sistemiche dell'AR (v. avanti). In letteratura è stato dimostrato come i livelli sierici di IL-6 siano aumentati in presenza di AR e come la loro riduzione correli con il miglioramento dell'attività di malattia (8).

Livelli normali di questa citochina sono necessari per mantenere l'omeostasi nella risposta infiammatoria mentre livelli elevati persistenti possono giocare un ruolo nella disgregazione di questa omeostasi, influendo in maniera negativa sulle cellule e le funzioni ad esse collegate.



FLS, fibroblast-like synoviocyte; IL, interleukin; Th17, T helper 17; VEGF, vascular endothelial growth factor.

1. Wong PK, et al. Arthritis Rheum 2006;54:158–68; 2. Muraguchi A, et al. J Exp Med 1988;167:332–44; 3. Nakamura I, et al. J Rheumatol 2009;36:459–60;
4. Mihara M, et al. Br J Rheumatol 1995;34:321–5; 5. Hashizume M, et al. Rheumatology (Oxford) 2008;47:1635–40; 6. Hashizume M, et al. Rheumatol Int 2009:29;1449–54;
7. Mitani H, et al. Br J Haematol 2000;109:288–95; 8. Ogura H, et al. Immunity 2008;29:628–36; 9. Ota M, et al. J Bone Miner Metab 2015;33:40–7;
10. McInnes IB, et al. N Engl J Med 2011;365:2205–19; 11. Palmqvist P, et al. J Immunol 2002;169:3353–62; 12. Ishimi Y, et al. J Immunol 1990;145:3297–303;
13. Nakahara H, et al. Arthritis Rheum 2003;48:1521–9; 14. Dayer JM, Choy E. Rheumatology (Oxford) 2010;49:15–24; 15. Molenaar ET, et al. Arthritis Rheum 2001;44:997–1002;
16. Jego G, et al. Blood 2001;97:1817–22.

June 2018 | SAGLB.SA

Figura 1 – Manifestazioni articolari di artrite reumatoide: azioni locali IL-6

L'IL-6 può agire attraverso due distinti meccanismi: può agire attraverso il suo recettore legato alla membrana oppure legandosi al suo recettore nella forma solubile. Questi due distinti meccanismi permettono a questa citochina di interagire con una gran varietà di cellule, incluse quelle che non esprimono il recettore IL-6 di membrana **(fig.2)**.

La presenza di entrambe le forme di IL-6, legata al recettore di membrana o al recettore nella forma solubile influisce su cellule immunitarie, fibroblasti sinoviali, epatociti, adipociti, cellule endoteliali, isole pancreatiche.

Quando i livelli di IL-6 sono elevati e persistenti, questi contribuiscono all'infiammazione cronica e sono associati alla progressione dell'AR.

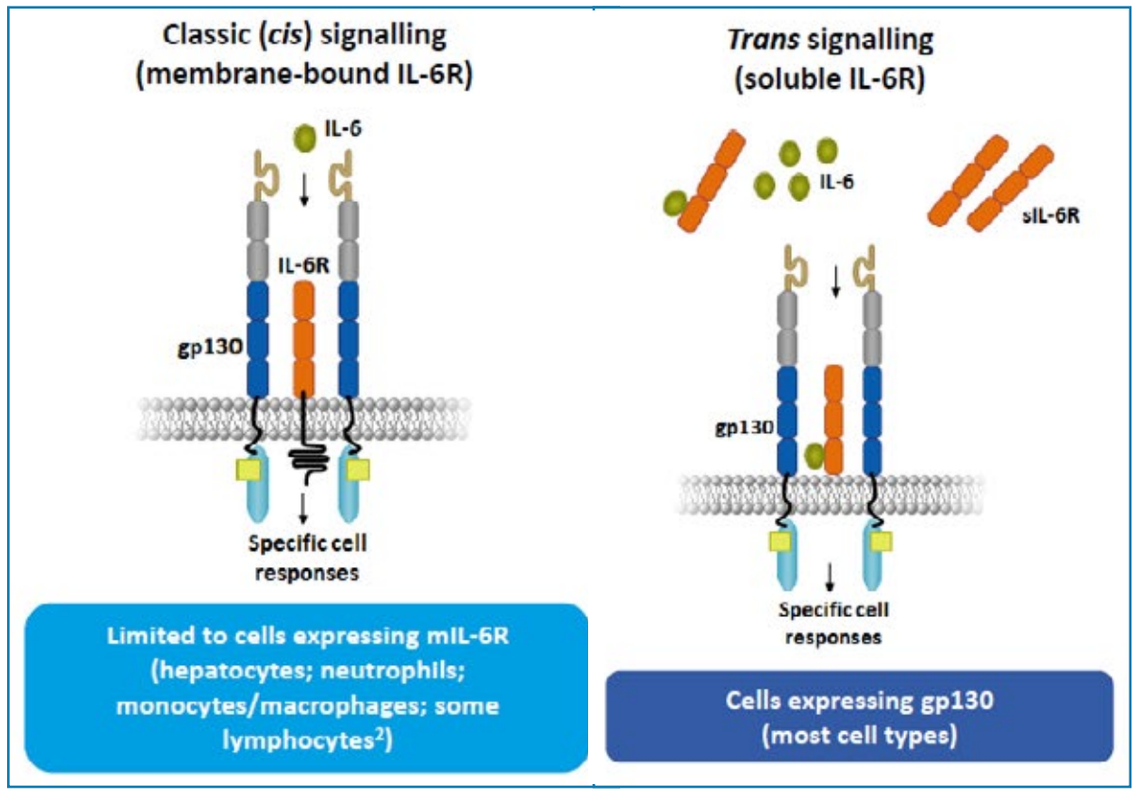


Figura 2 - Duplice meccanismo di signalling di IL-6 mediato da recettore di membrana (a sin) e recettore solubile (a dx)

Ruolo di IL-6 nelle comorbilità associate all'artrite reumatoide

Il meccanismo duale di signalling di IL-6 sopra descritto (tramite recettore di membrana e recettore solubile) è alla base delle manifestazioni non solo articolari ma anche extra-articolari dell'AR, come le malattie CV, il diabete, la fatigue e la depressione.

In letteratura, infatti, è stato ampiamente dimostrato come IL-6 contribuisca all'omeostasi di alcuni organi e sistemi **(fig.3)**: è stato dimostrato, ad esempio, che IL-6 è associata all'attivazione degli osteoclasti, che svolgono un ruolo centrale quali mediatori nella distruzione ossea dell'AR, nonché all'inibizione dell'attività degli osteoblasti, essenziali nel processo di formazione ossea.

IL-6 è coinvolta anche nella stimolazione della produzione a livello epatico di proteine di fase acuta associate all'infiammazione sistemica, come la CRP.

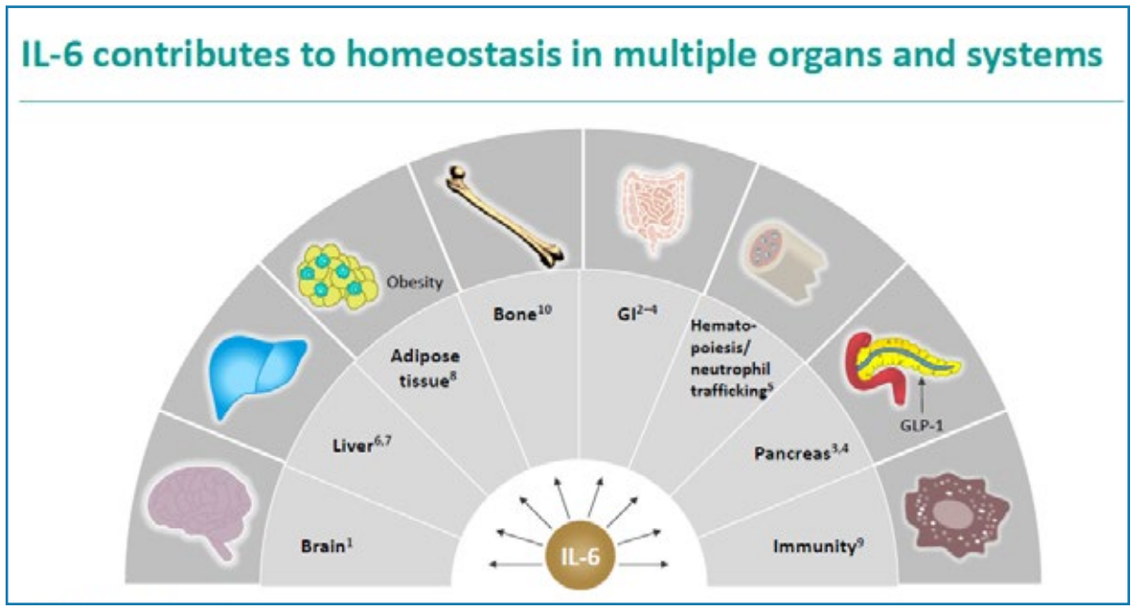


Figura 3- contributo IL-6 all'omeostasi organi e sistemi

IL-6 e depressione

IL-6 ha effetti molteplici a livello cerebrale, influenzando la regolazione della temperatura corporea (piressia), l'umore, la percezione di dolore e il funzionamento dell'asse HPA (ipotalamo-ipofisi surrene (9,10).

Focalizzando l'attenzione sulla comorbilità "depressione", è stato osservato come le concentrazioni sieriche elevate di IL-6 siano significativamente più elevate nei soggetti depressi e come l'impatto della depressione e dei livelli di CRP (indotti da IL-6) sul dolore severo sia maggiore per livelli concomitanti elevati dei due outcome sopra citati (11).

Impiego di sarilumab nei pazienti con AR e depressione: gli studi EULAR

Nel corso dell'ultimo congresso EULAR sono stati presentati i risultati di due analisi post-hoc (relative all'impiego di sarilumab, un anticorpo monoclonale umano che si lega al recettore dell'interleuchina 6 (IL-6R), in pazienti con AR e depressione, dai quali è emerso un vantaggio del farmaco, sia rispetto ad un farmaco anti-TNF di confronto (adalimumab), sia rispetto a csDMARDS, nel migliorare sia lo stato di salute che la qualità di vita di questi pazienti (12,13).

Il farmaco è stato approvato lo scorso anno da EMA: "Sarilumab, in combinazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Sarilumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato".

Per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non rispondono in maniera adeguata oppure risultano intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti il decorso della malattia (DMARD), come MTX.

Primo studio: sarilumab batte adalimumab anche nella depressione

Obiettivi e disegno

Scopo di quest'analisi post-hoc dei dati dello studio registrativo MONARCH, incluso nel programma di studi clinici registrativi SARIL-RA sull'impiego di sarilumab nell'AR è stato quello di valutare se le differenze osservate relative allo stato di salute e alla Qualità di vita ad esso relata (HRQoL), dopo trattamento con sarilumab vs. adalimumab, fossero evidenti anche nel sottogruppo di pazienti con AR e possibile sintomatologia depressiva riferita.

Lo studio MONARCH aveva messo a confronto il trattamento sottocute ogni due settimane con sarilumab 200 mg vs. adalimumab 40 mg in pazienti con AR moderata severa MTX-IR che non tolleravano MTX o per i quali era inappropriato proseguire la terapia con MTX, documentando un vantaggio del sarilumab sugli outcome clinici e i molteplici aspetti dalla qualità di vita legata allo stato di salute.

Nell'analisi in questione, la HRQoL è stata misurata utilizzando i punteggi totali della compenente fisica (PCS) e mentale (MCS) e gli 8 domini del the Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) – funzionalità fisica (PF), ruolo fisico (RP), dolore corporeo (BP), salute generale (GH), vitalità (VT), funzionalità sociale (SF), ruolo emozionale (RE) e salute mentale (MH).

I pazienti sono stati classificati all'inizio dello studio sulla base della sintomatologia depressiva utilizzando due criteri di misu-

razione: 1) disordine depressivo maggiore probabile (PMDD), definito da un punteggio al dominio MH ≤56; 2) umore depresso e anedonia probabili (PDMA), definito da un punteggio ≤10 relativo a due quesiti.

Risultati principali

L'analisi in questione è stata condotta su 250 pazienti classificati come PMDD e 194 come PDMA.

I pazienti avevano un'età media pari a 51,1 anni nel gruppo trattato con sarilumab e di 53,3 anni nel gruppo trattato con adalimumab (coorte pazienti PMDD). Nell'altra coorte, invece (pazienti PDMA) i pazienti trattati con sarilumab avevano un'erà media pari a 51,2 anni e quelli trattati con adalimumab pari a 52,4 anni.

I pazienti trattati con i due farmaci sopra citati, in toto, erano nella quasi totalità di sesso femminile (82,8% vs. 87,5%), mentre l'etnia Caucasica era rappresentata, rispettivamente, nel 90,2% e nel 92,9% dei pazienti trattati.

Inoltre, vi era sovrapponibilità, almeno inizialmente, tra i 2 gruppi di trattamento in studio relativamente ad alcuni fattori quali la durata di malattia, la disabilità (punteggio HAQ-DI), il punteggio DAS28-CRP, la conta articolare e i punteggi SF-36 (sia considerando la sottopopolazione di pazienti PMDD che quella PDMA).

Considerando gli outcome SF-36 nella coorte di pazienti PMDD a 24 settimane, è stato documentato, grazie all'impiego di sarilumab, un miglioramento dei domini PF, RP, BP, VT e SF (p<0,05) rispetto alle condizioni iniziali ancora più significativo rispetto a quello osservato nei pazienti trattati con adalimumab **(fig.4)**.

Nella coorte PDMA a 24 settimane, invece, è stato osservato, grazie all'impiego di sarilumab, un miglioramento dei domini

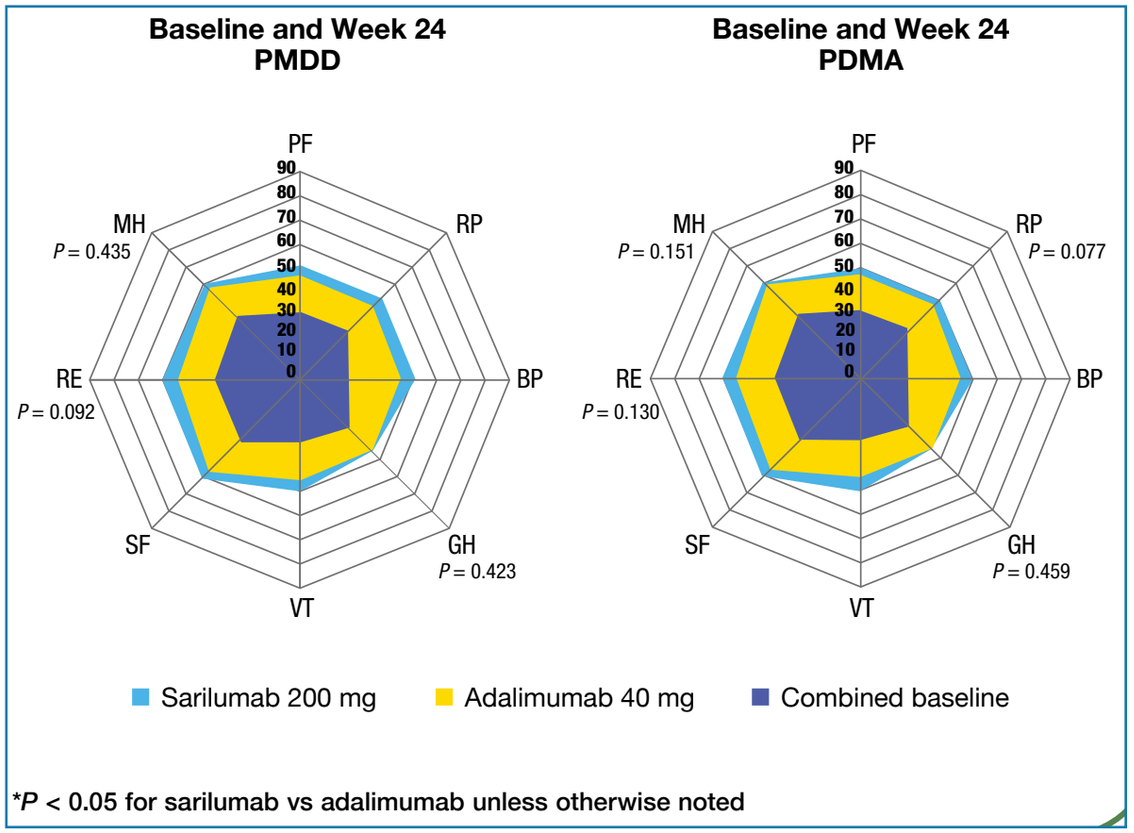


Figura 4- Impatto domini SF-36 su sottogruppi pazienti PMDD e PDMA al basale e dopo 24 settimane

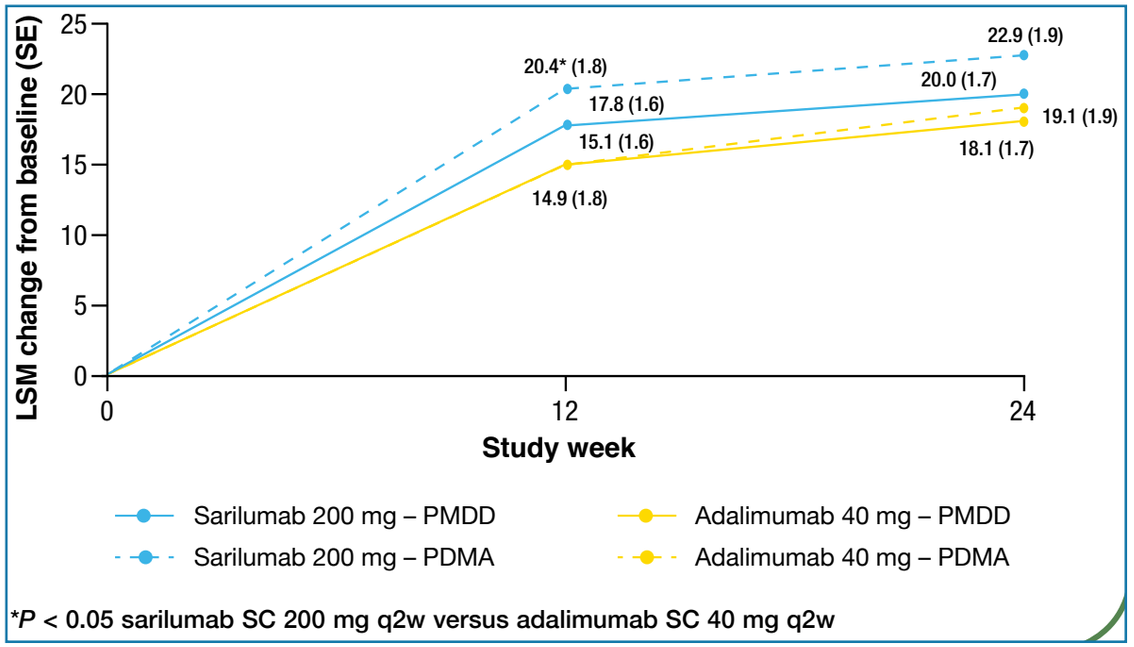


Figura 5 – Variazioni quadratiche medie dal basale relative al dominio MH (salute mentale) di SF-36 in sottogruppi pazienti PMDD e PDMA

PF, BP, VT e SF (p<0,05) ancora più significativo rispetto ad adalimumab.

Non solo: risultati preliminari hanno mostrato come i punteggi relativi al dominio salute mentale (MH) del questionario SF-36, siano progressivamente migliorari nel tempo nel gruppo di pazienti trattati con sarilumab rispetto al gruppo di pazienti trattati con adalimumab **(fig 5)**.

Quanto al profilo di safety, anche in questo caso non sono emersi dati nuovi rispetto a quanto già noto con sarilumab.

Secondo studio: sarilumab, in associazione a DMARDcs/MTX batte gruppo placebo (DMARDcs o MTX in monoterapia)

Obiettivi e disegno

In questa analisi post-hoc, i ricercatori hanno valutato se le differenze osservate relative allo stato di salute e alla Qualità di vita ad esso relata (HRQoL), dopo trattamento con sarilumab (in aggiunta a DMARDcs/MTX) vs. placebo (DMARDcs/MTX in monoterapia), fossero evidenti anche nel sottogruppo di pazienti con AR e possibile sintomatologia depressiva riferita.

Sono stati utilizzati, a tal scopo, i dati relativi agli studi clinici registrativi MOBILITY e TARGET.

Lo studio MOBILITY (N=1197) aveva valutato sarilumab in combinazione con MTX come opzione di trattamento degli adulti con RA di grado moderato-severo e risposta inadeguata al MTX. I risultati del trial hanno dimostrato che il farmaco, ai dosaggi testati di 150 e 200 mg a cadenza quindicinale, in combinazione con MTX, ha migliorato ad un anno in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo gli outcome sintomatici, funzionali e radiografici.

Lo studio TARGET, invece, (N=522), aveva valutato sarilumab, in combinazione con DMARDcs, come opzione di trattamento negli adulti con RA di grado moderato-severo, che avevano mostrato una risposta inadeguata o erano intolleranti a uno o più inibitori del TNF-alfa, dimostrando come il trattamento in questione fosse in grado di migliorare segni e sintomi di RA, come pure la funzione fisica a 24 settimane rispetto al gruppo placebo.

Anche per questa analisi in questione, la HRQoL è stata misurata utilizzando i punteggi totali della compenente fisica (PCS) e mentale (MCS) e gli 8 domini del the Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) utilizzati nello studio sopra descritto.

Allo stesso modo, i pazienti sono stati classificati all'inizio dello studio sulla base della sintomatologia depressiva utilizzando due criteri di misurazione: 1) disordine depressivo maggiore probabile (PMDD), definito da un punteggio al dominio MH ≤56; 2) umore depresso e anedonia probabili (PDMA), definito da un punteggio ≤10 relativo a due quesiti.

Risultati principali

Il 59,5% (n=221) dei pazienti dello studio TARGET è stato classificato, sulla base della sintomatologia depressiva, come coorte di pazienti PMDD mentre il 50,8% (n=181) come coorte di pazienti PDMA. Inoltre, le caratteristiche iniziali delle due coorti in studio, in termini di punteggi relativi ai vari domini SF-36, erano pressochè sovrapponibili.

Il 60,2% (n=488) dei pazienti dello studio MOBILITY, invece, è stato classificato come coorte di pazienti PMDD a fronte di un 51,6% (n=410) di pazienti PDMA, mentre le caratteristiche iniziali delle due coorti sono risultate, come per lo studio TARGET, sovrapponibili.

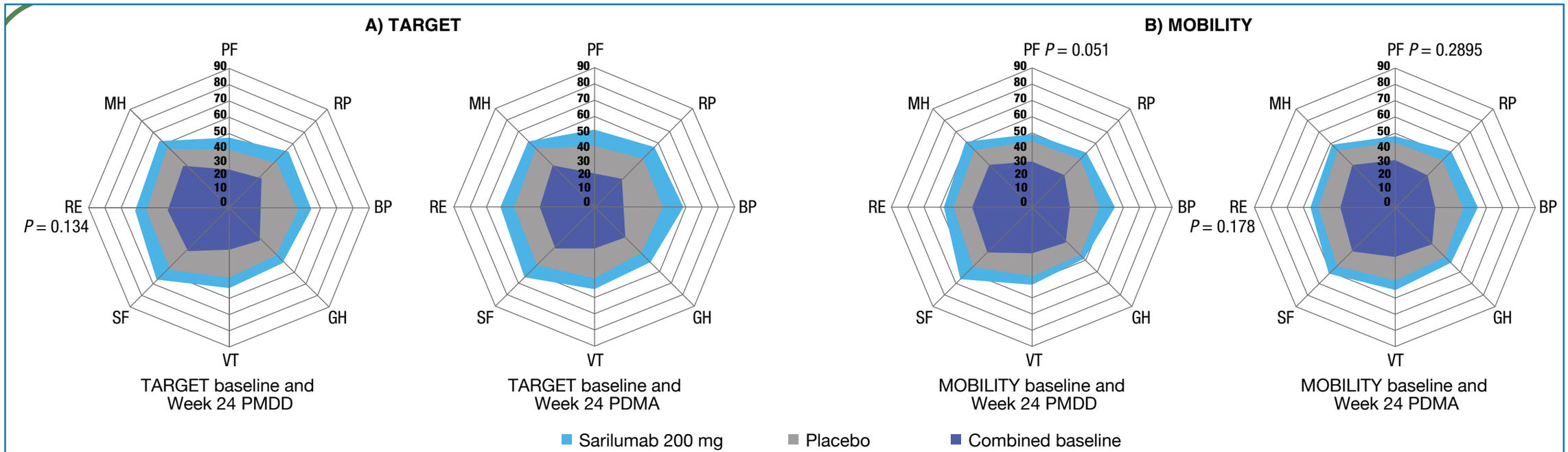


Figura 6- punteggi domini SF-36 in sottogruppi pazienti PMDD e PDMA al basale e dopo 24 settimane

Nello studio TARGET, l'età media dei pazienti classificati come PMDD o PMDA era compresa tra 50,2 e 53,9 anni; la percentuale di pazienti di sesso femminile, invece, era compresa tra l'85% e l'87,6% e l'etnia Caucasica tra il 58,7% e il 64,9%.

La durata media di AR era compresa tra 10,8 e 12,6 anni, mentre il punteggio iniziale di disabilità (HAQ-DI) si collocava intorno ad un valore medio pari a 2.

Nello studio MOBILITY, invece, l'età media dei pazienti classificati come PMDD o PDMA era compresa tra 50,1 e 50,7 anni, il sesso femminile era rappresentato in una percentuale di pazienti compresa tra l'84,3% e l'88,3%, mentre l'etnia Caucasica tra l'85% e l'88,7%.

La durata media di malattia era compresa tra 8,3 e 8,6 anni, mentre il punteggio HAQ-DI tra 1,8 e 1,9.

Considerando gli outcome SF-36 a 24 settimane dello studio TARGET, i pazienti PMDD trattati con sarilumab 200 mg hanno sperimentato un miglioramento superiore al gruppo placebo di tutti i domini contemplati nel questionario SF-36, eccezion fatta per il dominio RE ($p<0,05$); i pazienti PDMA, invece, sono migliorati in tutti i domini considerati **(fig. 6)**.

Nello studio MOBILITY, invece, sia i pazienti PMDD che quelli PDMA trattati con sarilumab 200 mg sono migliorati in maniera superiore rispetto al gruppo placebo, in tutti i domini considerati nel questionario SF-36 ($p<0,05$), eccezion fatta per PF ma includendo RE per la coorte PDMA.

Da ultimo, analisi preliminari hanno anche dimostrato come i punteggi relativi al dominio salute mentale (MH) del questionario SF-36, siano progressivamente migliorari nel tempo nel gruppo di pazienti trattati con sarilumab 200 mg rispetto al

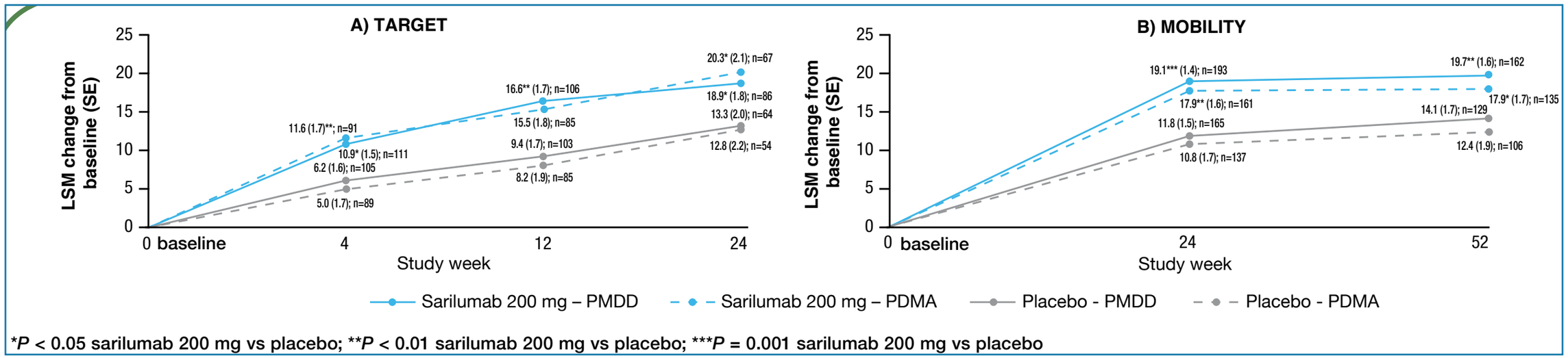


Figura 7- Variazioni quadratiche medie dal basale relative al dominio MH in sottogruppi pazienti PMDD e PDMA negli studi A) TARGET B) MOBILITY

gruppo placebo **(fig. 7)**. A quest'ultimo riguardo, i risultati relativi a questo dominio sono diventati precocemente palesi nello studio TARGET (a partire dalla quarta settimana dall'inizio del trattamento) mentre in MOBILITY sono stati documentati a partire dalla 24esima settimana.

Quanto al profilo di safety, anche in questo caso non sono emersi dati nuovi rispetto a quanto già noto con sarilumab.

Riassumendo

IL-6 è una citochina che gioca un ruolo chiave nella patogenersi dell'AR. Il meccanismo duale di signalling di IL-6, tramite recettore di membrana e recettore solubile, è alla base delle manifestazioni non solo articolari ma anche extra-articolari dell'AR, come le malattie CV, il diabete, la fatigue e la depressione.

Gli inibitori recettoriali di IL-6, come sarilumab, si sono dimostrati efficaci nel ridurre i segni e i sintomi di AR, migliorando la funzione fisica e inibendo la progressione radiografica di malattia nel programma di studi clinici registrativi per l'indicazione al trattamento nell'AR in diverse sottopopolazioni di pazienti.

Alcuni studi hanno suggerito un ruolo di sarilumab nel trattamento efficace di alcune co-morbilità associate all'AR quali la depressione.

I risultati delle due analisi post-hoc presentati al congresso suffragano osservazioni precedenti provenienti dai trial utilizzati nelle analisi post-hoc e sembrano corroborare l'ipotesi che quanto osservato dipenda dal differente target del sarilumab (recettore solubile IL-6), che rende possibile i miglioramenti osservati, insieme al miglioramento dell'attività di malattia.

Nicola Casella

Bibliografia

1) *Ogdie A, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:149–53;*
2) *Listing J, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:415–21;*
3) *van den Hoek J, et al. Rheumatology Int 2017;37:487–93.*
4) *Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:62–8;*
5) *Matcham F, et al. Rheumatology (Oxford) 2013;52:2136–48.*
6) *Michelsen B, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1906–10.*
7) *Kekow J, et al. Rheumatology (Oxford) 2011;50:401–9.*
8) *Madhok R, et al. Ann Rheum Dis 1993;52:232–4;*
9) *Eskilsson A, et al. J Neurosci 2014;34:15957–61;*
10) *Choy E, Calabrese L. Rheumatology Nov 2017 [Epub ahead of print].*
11) *Kojima M, et al. Arthritis Rheum 2009;61:1018–24.*
12) *Strand V et al. EULAR 2018; Poster THU0223*
13) *Strand V et al. EULAR 2018; Poster SAT0207*

Artrite reumatoide, obesità nelle donne e fumo negli uomini predittori di mancata remissione

L'obesità nelle donne e il fumo di sigaretta negli uomini sono risultati i più forti fattori predittivi per il mancato raggiungimento della remissione nell'artrite reumatoide precoce (AR). Sebbene l'identificazione precoce e il trattamento aggressivo della malattia ne migliorino il decorso, il 46% delle donne e il 38% degli uomini non hanno ottenuto la remissione nel primo anno, nonostante ricevessero una assistenza basata sulle linee guida.

Sono i risultati di uno studio su pazienti canadesi presentati al congresso dell'EULAR di Amsterdam.

L'analisi ha evidenziato che l'obesità ha più che raddoppiato la probabilità di non raggiungere la remissione nelle donne, mentre negli uomini l'abitudine al fumo di sigaretta è risultata associata a una probabilità 3,5 volte maggiore di mancata remissione entro i primi dodici mesi.

«Questi risultati evidenziano la necessità di sostenere i medici e di consentire ai pazienti di trarre vantaggio dall'impatto che i cambiamenti nello stile di vita possono avere sulla progressione della malattia», ha dichiarato il professor Johannes Bijlsma, presidente dell'EULAR. «Riteniamo essenziale che le raccomandazioni raggiungano tutto il pubblico - dai reumatologi ai pazienti, dalle organizzazioni di pazienti agli operatori sanitari - al fine di aiutare tutti a capire come gestire al meglio la malattia».

Quasi tutti i pazienti all'interno dello studio sono stati inizialmente trattati con i tradizionali farmaci antireumatici modificanti la malattia (csDMARDs). L'analisi ha dimostrato che il mancato utilizzo di metotrexato ha aumentato significativamente la probabilità di non raggiungere la remissione nelle donne del 28% e negli uomini del 45%.

I risultati dello studio

Lo studio ha considerato 1.628 adulti canadesi dello studio CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) dal 2007-2016, con malattia attiva al basale, per lo più donne (72%) e con un'età media di 55 anni. Al momento dell'arruolamento, il 95% presentava AR in fase attiva ed era in gran parte trattato con csDMARDS (75% con metotrexato). I pazienti avevano in media due comorbilità e una durata dei sintomi di sei mesi.

Il 46% delle donne e il 38% degli uomini non ha raggiunto la remissione dopo 12 mesi. Tra le donne, i risultati multivariabili hanno mostrato che l'obesità ha più che raddoppiato la probabilità di non ottenere la remissione; altri fattori chiave predittivi erano lo status di minoranza, l'istruzione inferiore e punteggi elevati di TJC (Tender Joints Count) e di fatigue al basale.

Negli uomini, il fumo attivo era associato a una probabilità 3,5 maggiore di non ottenere la remissione nel primo anno; altri fattori predittivi includevano l'età avanzata e un dolore più elevato.

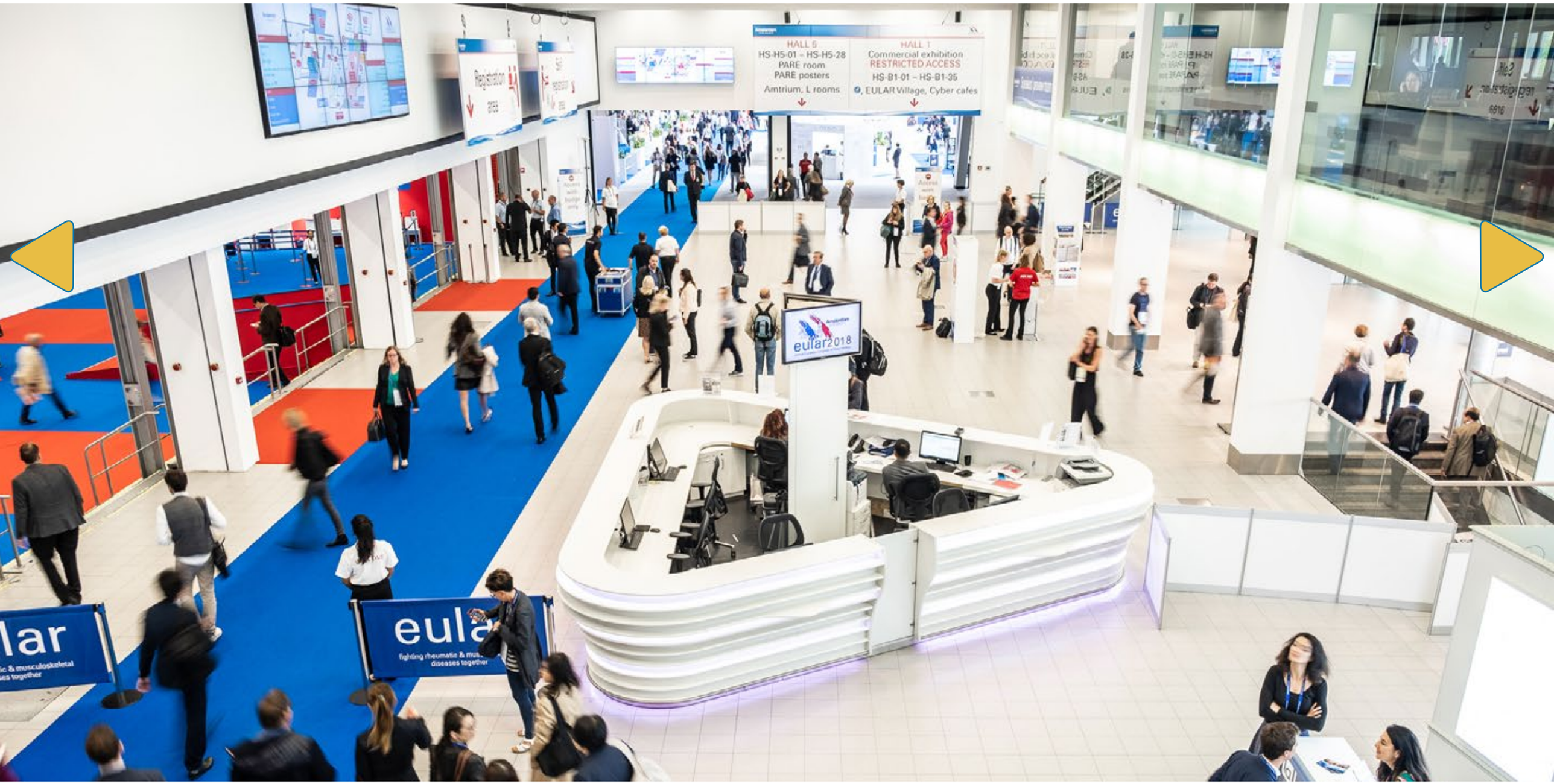
Il mancato utilizzo di metotrexato ha aumentato la probabilità di non ottenere la remissione nelle donne del 28% e gli uomini del 45%.

«I nostri risultati suggeriscono che i cambiamenti di stile di vita, come la cessazione del fumo negli uomini e la riduzione del peso delle donne, così come l'ottimizzazione dell'uso di metotrexato, possono facilitare la rapida riduzione dell'infiammazione, un obiettivo essenziale del trattamento dell'artrite reumatoide precoce», ha concluso l'autrice dello studio Susan Bartlett, della McGill University.

Davide Cavaleri

Bibliografia

Bartlett SJ et al. Who is not reaching remission in early RA and why? Predictors for persistent disease activity in the first year differ in men and women and are related to lifestyle and treatment. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0106.
Leggi



Artrite reumatoide e safety oncologica e cardiovascolare, promosso a pieni voti tocilizumab

Buone notizie per gli utilizzatori di tocilizumab (TCZ) nell'artrite reumatoide (AR): due studi presentati nel corso dell'ultimo congresso EULAR hanno documentato come l'impiego di questo inibitore del recettore di IL-6 non si associ ad un tasso di neoplasie diverso da quello osservato con i farmaci anti-TNF (1) e, inoltre, in un altro studio, ad un maggior rischio cardiovascolare (nonostante le note variazioni sfavorevoli di questo farmaco sul profilo lipidico).(2)

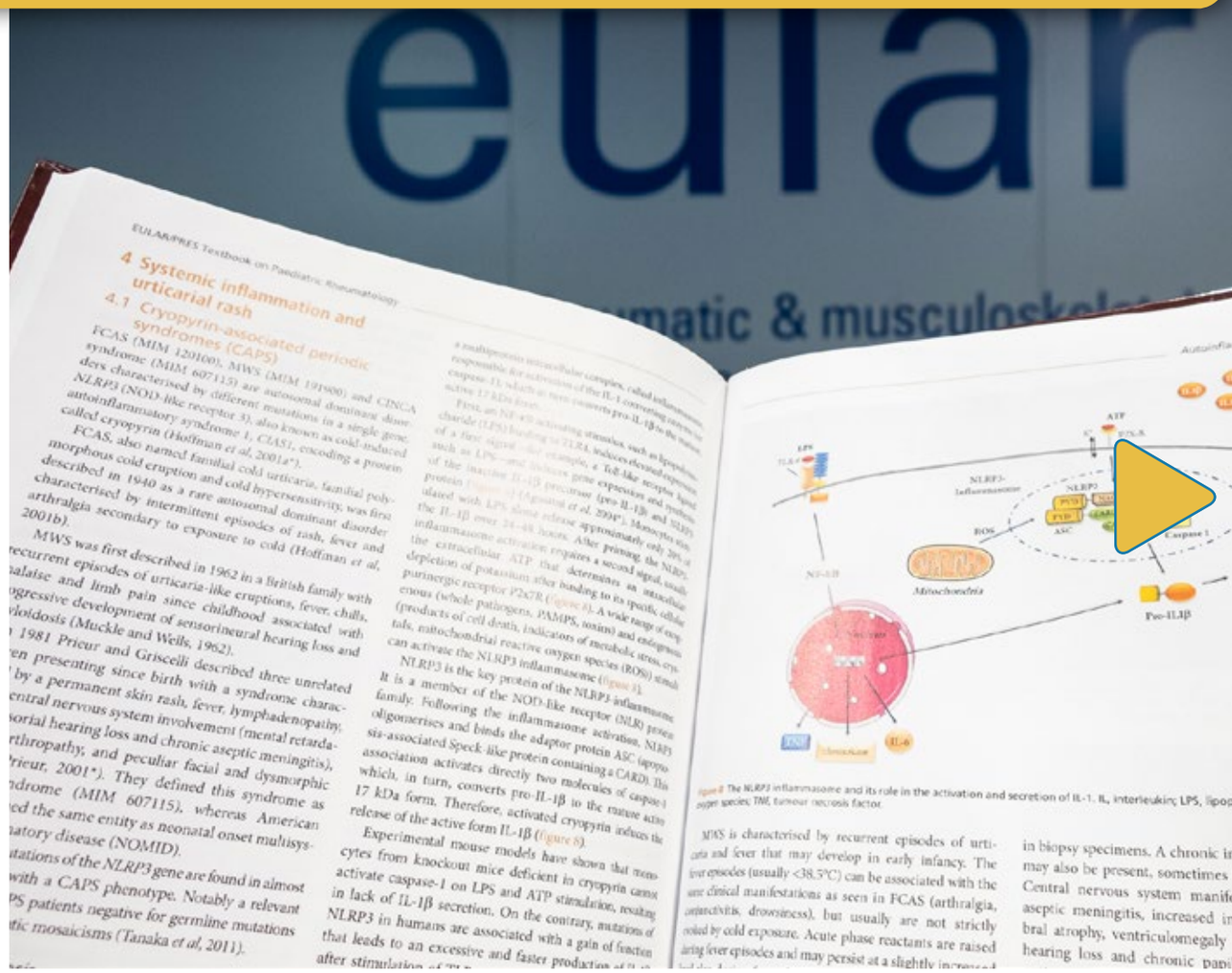
Primo studio

Rischio oncologico nei pazienti con artrite reumatoide e razionale dello studio

I pazienti con AR si caratterizzano per un incremento del rischio di insorgenza di alcune neoplasie, ricordano i ricercatori nell'abstract del lavoro.

Si ritiene che ciò sia dovuto allo sviluppo di alterazioni a carico del sistema immunitario e/o all'infiammazione cronica che caratterizza la presenza di AR.

Recentemente, con l'introduzione di alcuni DMARDb di provata efficacia nell'AR, sono sorti alcuni dubbi in merito alla possibilità che il loro impiego possa associarsi ad un innalzamento del rischio oncologico, in ragione della loro inibizione target-specifica del sistema immunitario.



La presenza di dati contrastanti su questa presunta relazione tra l'impiego di questi farmaci e il rischio oncologico ad essi associato ha sollecitato la messa a punto di un nuovo studio, che si è proposto di esaminare il tasso di incidenze di neoplasie, eccezion fatta per le neoplasie cutanee epiteliali (NMSC) in pazienti con AR trattati con TCZ o farmaci anti-TNF.

Lo studio in questione ha incluso pazienti con AR, sottoposti a trattamento con TCZ o un inibitore di TNF-alfa dopo fallimento terapeutico di un trattamento pregresso con abatacept, tofacitinib o un altro farmaco anti-TNF.

A tal scopo, sono stati consultati i rapporti di erogazione di prestazioni sanitarie relativi a 3 database assicurativi USA (programma assistenza pubblica Medicare, IMS ParMetrics Plus e Truvet MarketScan) relativi al quinquennio 2010-2015.

Ciò ha portato all'identificazione di 10.393 pazienti trattati con TCZ, i cui dati sono stati incrociati con quelli relativi a 26,357 pazienti trattati con farmaci anti-TNF mediante "propensity score matching", una tecinca statistica che effettua un controllo su più di 60 variabili confondenti potenziali per consentire un confronto tra popolazioni relativamente omogenee di pazienti.

I pazienti così selezionati sono stati seguiti in un follow-up fino alla sospensione del trattamento assegnato, al manifestarsi dell'outcome analizzato (insorgenza neoplasia), uscita dallo studio, decesso o fine del periodo di osservazione previsto dallo studio.

L'outcome primario era rappresentato dall'incidenza di neoplasia (escluso NMSC), identificata sulla base di due diagnosi codificate a distanza di due mesi.

Risultati principali

I ricercatori hanno registrato 118 casi di neoplasie occorse nel gruppo di pazienti trattati con TCZ e 322 casi in quelli trattati con farmaci anti-TNF, considerato i dati in pool provenienti dai 3 database succitati. Nello specifico, il tasso di incidenza di malattia neoplastica per 100 persone-anno è risultato essere compreso da 0,81 (IMS) a 2,18 (Medicare) per il gruppo TCZ e da 0,98 (MarketScan) a 2,16 (Medicare) per il gruppo trattato con farmaci anti-TNF.

L'analisi statistica non ha rivelato l'esistenza di differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi per ciascuno dei tre database consultati e considerando i dati in toto (in quest'ultimo caso l'hazard ratio è stato pari a 0,92 [IC95%= 0,74-1,14] per TCZ vs. farmaco anti-TNF).

Abstract OP0002 – Table 1. Combined HR (95% confidence interval) of incident malignancy: a 1:3 variable ratio PS matched analysis comparing TCZ to TNFi.

Outcome	TCZ (n=10,993)		TNF inhibitors (n=26,357)
	As Treated	ITT-365d	
Primary			
Malignancy excluding NMSC	0.92 (0.74–1.14)	0.96 (0.78–1.18)	REFERENCE
Secondary			
Non-Hodgkin's lymphoma	1.56 (0.69–3.49)	1.21 (0.52–2.78)	REFERENCE
Bladder cancer	1.61 (0.49–5.28)	0.96 (0.26–3.62)	REFERENCE
Breast cancer	1.27 (0.80–1.99)	1.25 (0.81–1.91)	REFERENCE
Colorectal cancer	0.73 (0.22–2.43)	0.95 (0.41–2.23)	REFERENCE
HPV-related cancer	1.34 (0.47–3.82)	1.01 (0.31–3.24)	REFERENCE
Kidney cancer	0.77 (0.15–3.95)	1.39 (0.38–5.07)	REFERENCE
Lung cancer	0.97 (0.56–1.69)	1.06 (0.66–1.71)	REFERENCE
Melanoma	0.87 (0.43–1.75)	0.65 (0.29–1.45)	REFERENCE
Prostate cancer	1.15 (0.46–2.87)	0.81 (0.30–2.13)	REFERENCE
Thyroid cancer	0.72 (0.08–6.45)	0.51 (0.11–2.30)	REFERENCE
Leukaemia	0.79 (0.24–2.55)	0.61 (0.12–3.03)	REFERENCE
Uterine cancer	3.16 (0.79, 12.7)	3.21 (0.85, 12.19)	REFERENCE
All-cause mortality	0.66 (0.49–0.89)	0.96 (0.76–1.22)	REFERENCE

Inoltre, non sono state osservate differenze significative relativamente all'incidenza delle 10 neoplasie di più frequente riscontro, come pure in termini di mortalità totale.

Secondo studio

Razionale e obiettivi

Molti studi hanno documentato la presenza di variazioni sfavorevoli del profilo lipidico associate all'impiego di TCZ e di altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'AR.

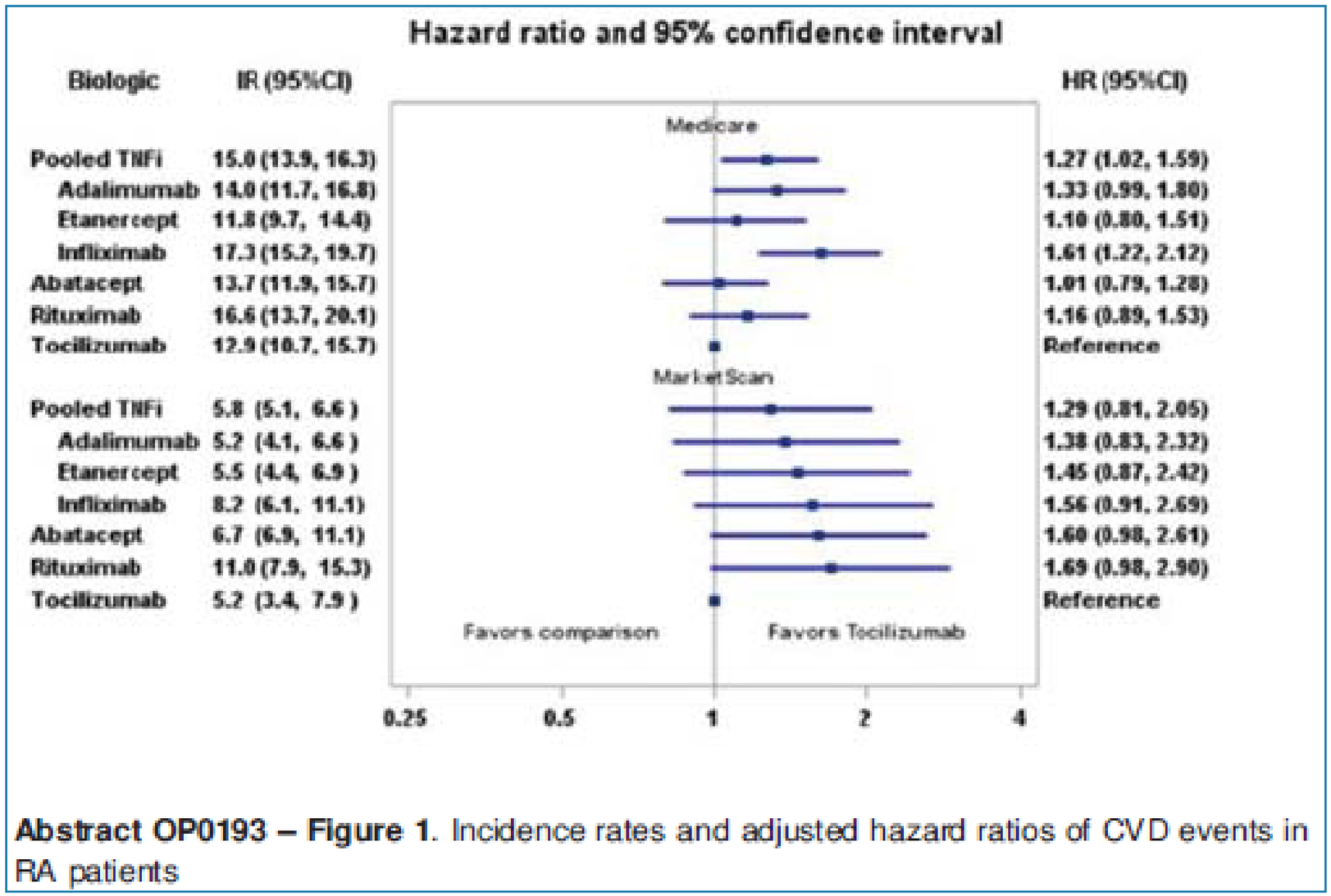
L'assenza di dati real-world sull'impatto della terapia con TCZ in termini di rischio CV ha sollecitato la messa a punto del nuovo studio, che si è proposto di valutare il rischio CV associato con TCZ rispetto ai farmaci anti-TNF, come pure rispetto ad altri DMARDb impiegati nell'AR (es: rituximab, abatacept).

Lo studio, retrospettivo, ha preso in esame i dati di erogazione di prestazioni sanitarie presenti in due database (programma assistenza pubblica Medicare e MarketScan) relativi a pazienti che avevano assunto farmaci biologici nel periodo 2006-2015.

L'outcome valutato era dato dall'incidenza di eventi di infarto del miocardio, ictus o malattia CV fatale.

L'analisi ha incluso 88,463 pazienti con AR e 117.493 trattamenti con farmaco biologico. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile, con un'età media pari a 65 anni per i pazienti recensiti nel database del programma Medicare e pari a 52 per quelli recensiti nel database assicurativo privato MarketScan.

I pazienti in trattamento con TCZ erano più frequentemente di etnia Caucasica, rispetto a quelli che utilizzavano farmaci anti-TNF, ed avevano una storia di insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale ed ospedalizzazione. Era meno probabile, invece,



Abstract OP0193 – Figure 1. Incidence rates and adjusted hazard ratios of CVD events in RA patients

che i pazienti trattati con l'antagonista recettoriale di IL-6 fossero diabetici, in trattamento con MTX e naive ai DMARDb.

Risultati principali

Analizzando i tassi di incidenza dell'endpoint composito CV nei pazienti afferenti al programma di assistenza sanitaria Medicare, questi sono risultati compresi tra 13,3/1000 pazienti-anni per etanercept e 19,4 per 1000 pazienti-anno per rituximab.

Rispetto a TCZ, gli hazard ratio aggiustati relativi all'endpoint CV sono stati, rispettivamente pari a quanto indicato in figura.

Pertanto, non vi sono dati che suffragano un maggior rischio CV derivante dall'impiego di TCZ nell'AR rispetto agli altri DMARDb disponibili.

Nicola Casella

Bibliografia

Kim SC et al. No difference in the risk of malignancy in tocilizumab versus TNF inhibitor initiators in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0002.

Xie F, et al "Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease events among rheumatoid arthritis patients: a direct comparison in real world setting" EULAR 2018; OP0193.

Artrite reumatoide, uso glucocorticoidi associato a maggior rischio di infezioni post-artroplastica

I pazienti con artrite reumatoide (AR) sottoposti ad artroplastica totale dell'anca o del ginocchio mostrano tassi più elevati di infezione protesica articolare e di infezioni ospedaliere quando assumono glucocorticoidi. Queste le conclusioni di uno studio recentemente presentato ad Amsterdam nel corso del congresso annuale EULAR, che suggerisce come la riduzione a valori minimi dell'esposizione a questa classe di farmaci dovrebbe rappresentare l'obiettivo della gestione perioperatoria di questi pazienti.

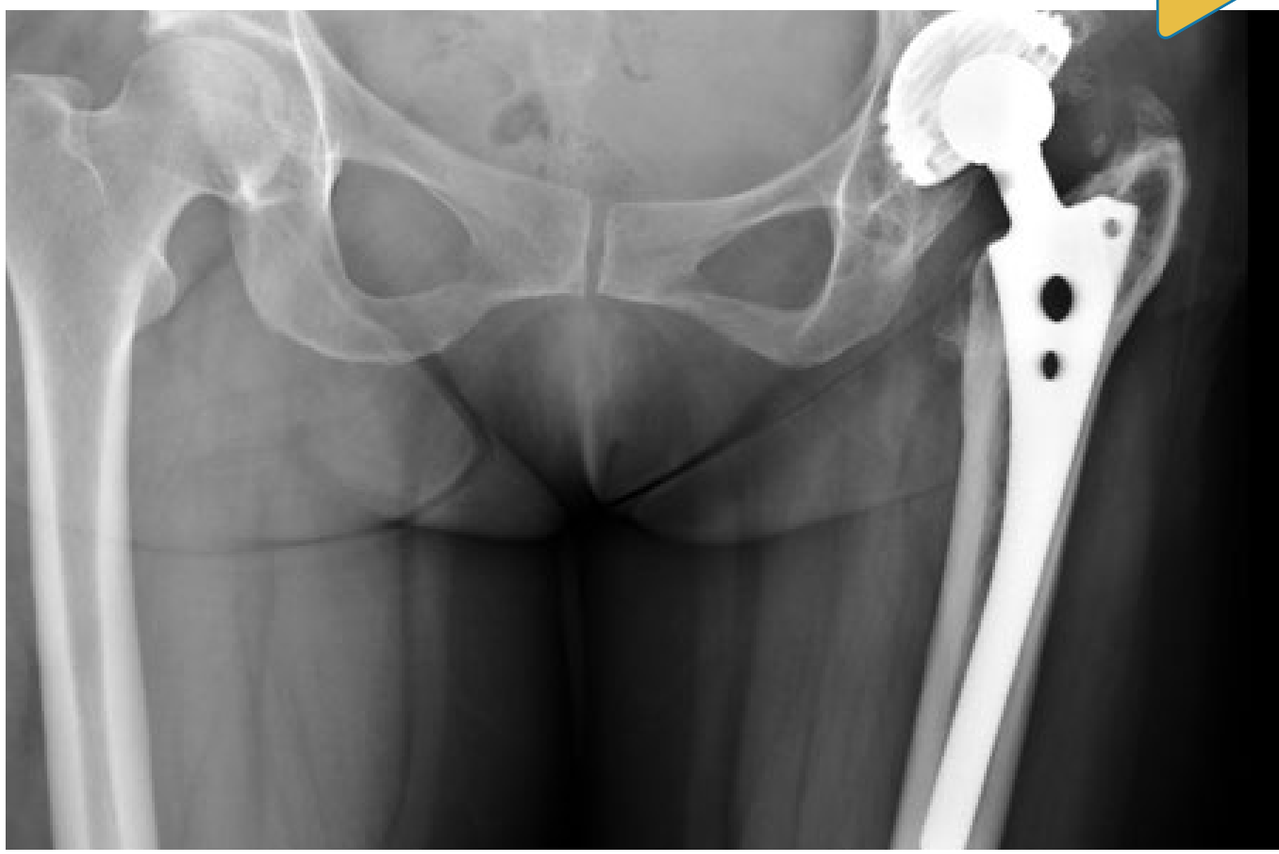
L'obiettivo dello studio: valutare il rischio di infezioni post-artroplastica in pazienti con AR trattati con farmaci biologici o GC

"Studi precedenti di letteratura hanno suggerito come infliximab e tocilizumab potrebbero essere associati ad un maggior rischio di infezioni, mentre abatacept ed etanercept ad un rischio un po' più basso – hanno ricordano i ricercatori durante la presentazione del lavoro al Congresso -. Questi studi, però, non avevano valutato il rischio di infezione post-chirurgia articolare".

"Sulla scorta di un lavoro precedentemente pubblicato – continuano – si è manifestato in noi il sospetto che il rischio di infezione post-chirurgico associato all'impiego di GC dovesse essere molto più grande delle differenze di rischio di infezione osservate tra i vari farmaci biologici".

Di qui il nuovo studio retrospettivo, nel corso del quale i ricercatori hanno fatto ricorso ai codici di malattia ICD-9 per analizzare i dati relativi a pazienti con AR sottoposti ad intervento di artroplastica nel decennio 2006-2015. I dati provenivano dalla consultazione di un database relativo alle prestazioni sanitarie erogate dal programma di assistenza pubblica sanitaria USA Medicare e da Marketscan, un database assicurativo sanitario privato.

I pazienti analizzati nello studio erano in trattamento con abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab o tocilizumab entro 8 settimane dall'intervento chirurgicho oppure con rituximab entro 16 settimane dal ricorso all'artroplastica.



I ricercatori hanno analizzato il tasso a 30 giorni di ri-ospedalizzazione, e il tasso ad un anno di infezione protesica articolare. Successivamente hanno calcolato la dose media di GC assunta nei 3 mesi precedenti l'intervento chirurgico, usando farmaci orali.

Risultati simili ottenuti con i diversi farmaci biologici sugli outcome analizzati, peggiorativi a seguito impiego GC

"Dai dati ottenuti è emerso che il rischio di infezioni ospedaliere e di ri-ospedalizzazioni post-artroplastica è risultato praticamente simile nei pazienti trattati con i diversi farmaci biologici utilizzati prima della chirurgia - hanno spiegato i ricercatori nel declinare i risultati del loro studio al congresso -. Abbiamo anche osservato, peraltro, che anche l'impiego di dosi modeste di GC era associato ad un rischio sostanzialmente più elevato di infezioni e ri-ospedalizzazioni: in particolare, l'impiego di dosaggi di GC prossimo a 10 mg/die è risultato associato ad un raddoppiamento del rischio di infezioni ospedaliere".

Su 11.021 interventi chirurgici considerati, i ricercatori hanno osservato che l'assunzione di tocilizumab era significativamente associata a infezione protesica articolare ad un anno (aHR= 3,12; IC95%= 1,54-6,33), mentre non sono state documentate differenze significative tra gli altri farmaci biologici utilizzati e il rischio di infezione protesica articolare ad un anno.

A tal riguardo, però, i ricercatori hanno voluto sottolineare che i risultati ottenuti con tocilizumab sono stati estrapolati su un campione di pazienti molto piccolo (393 pazienti), e che quindi il dato ottenuto in questo studio dovrebbe essere riconfermato su campioni di popolazione di pazienti meglio dimensionati.

Inoltre, sempre restando ai farmaci biologici, non sono state documentate differenze significative tra queste molecole e il rischio di ri-ospedalizzazione e di infezioni ospedaliere ad un mese.

Il Dosaggio di GC utilizzato fa la differenza in termini di rischio infezioni

L'utilizzo di dosaggi di GC <5 mg/die è risultato associato in modo significativo alla ri-ospedalizzazione a 30 giorni (aHR=1,26; IC95%= 1,02-1,55), mentre l'assunzione di un dosaggio compreso tra 5 e 10 mg/die è risultato associato sia alla ri-ospedalizzazione (aOR=1,40; IC95%= 1,07-1,83) che all'insorgenza di infezioni ospedaliere (aOR= 1,27; IC95%= 1,02-1,58) ad un mese.

Da ultimo, l'utilizzo di dosaggi di GC >10 mg è risultato associato al rischio più elevato di ri-ospedalizzazione (aOR=1,66; IC95%= 2,14; IC95%= 1,52-3) e di infezioni ospedaliere (aOR= 2,14; IC95%= 1,52-3) a 30 giorni.

I take-home message dello studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come i dati ottenuti suggeriscano un cambio di rotta nella ricerca reumatologica relativa alla safety, finora quasi esclusivamente focalizzata sulla gestione dei farmaci biologici prima della chirurgia: "Andrebbe oggi riconosciuto, invece – aggiungono – un ruolo prioritario alla riduzione ai minini termini della posologia dei GC prima dell'artroplastica".

I GC, infatti – concludono – sembrano avere, molto probabilmente, un impatto ancora più grande rispetto ai farmaci biologici sul rischio di infezioni post-chirurgiche, soprattutto a dosaggi molto elevati".

Nicola Casella

Bibliografia

George M et al. Comparative risk of biologic therapies and risk of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective arthroplasty. EULAR 2018; Abstract OP0228

Artrite reumatoide, upadacitinib efficace in fase 3 in pazienti con risposta inadeguata ai DMARDcs: studio SELECT-NEXT

In concomitanza con lo svolgimento dei lavori annuali del congresso EULAR ad Amsterdam, sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista The Lancet i risultati definitivi del trial SELECT-NEXT, uno degli studi di Fase 3 facenti parte del programma di sviluppo clinico di upadacitinib nell'artrite reaumatoide, dai quali risulta che il trattamento con questo inibitore selettivo Jak1 di seconda generazione,in aggiunta a DMARDcs, è in grado di migliorare in modo significativo segni e sintomi di AR rispetto al gruppo placebo.

Lo studio SELECT-NEXT, utilizzato, insieme ad altri trial del programma di studi clinici SELECT nella comunicazione al congresso relativa agli effetti di upadacitinib su numerosi outcome riferiti dai pazienti (PRO), supporterà, assieme agli altri 5 studi di fase 3 del programma SELECT, la domanda di registrazione alle autorità regolatorie per l'impiego di upadacitinib nell'AR, prevista per l'estate.

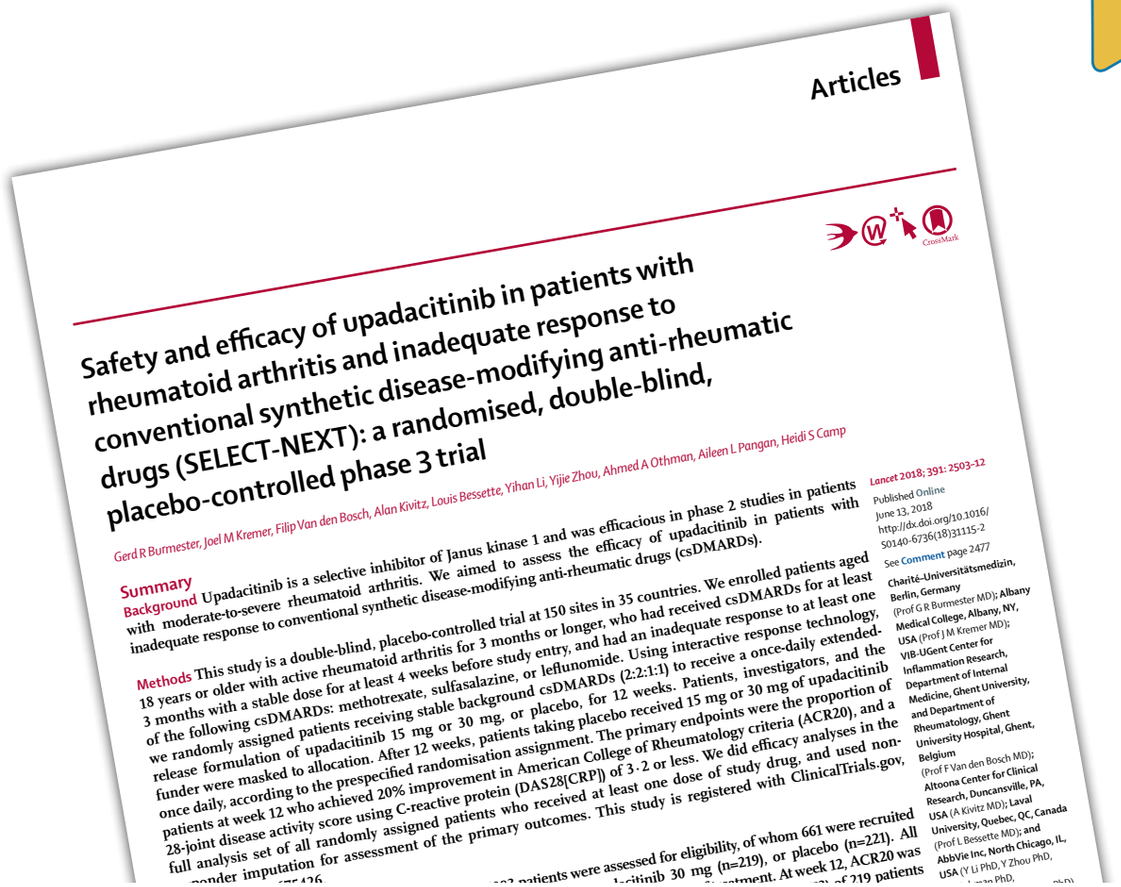
Ecco, di seguito, una breve disamina delle caratteristiche dello studio e dei risultati ottenuti.

Popolazione reclutata nello studio

I ricercatori hanno reclutato pazienti adulti con AR attiva da almeno 3 mesi, trattati con un DMARDcs per almeno 3 mesi a dose stabilizzata per almeno 4 settimane prima dell'ingresso nello studio e con risposta inadeguata ad almeno uno dei DMARDcs seguenti: MTX, sulfasalazina o leflunomide.

Disegno e randomizzazione

I pazienti inclusi in SELECT-NEXT sono stati randomizzati, secondo uno schema di randomizzazione 2:2:1:1, al trattamento con una formulazione giornaliera a rilascio prolungato di upadacitinib (al dosaggio di 15 o 30 mg) o con placebo per almeno 12 settimane. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che erano stati inizialmente allocati a placebo sono passati a trattamento con upadacitinib 15 o 30 mg, in base allo schema di randomizzazione pre-specificato.



Articles

Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

Gerd R Burmester, Joel M Kremer, Filip Van den Bosch, Alan Kivitz, Louis Bessette, Yihan Li, Yijie Zhou, Ahmed A Othman, Aileen L Pangan, Heidi S Camp

Lancet 2018; 391: 2503–12

Summary

Background Upadacitinib is a selective inhibitor of Janus kinase 1 and was efficacious in phase 2 studies in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. We aimed to assess the efficacy of upadacitinib in patients with inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs).

Methods This study is a double-blind, placebo-controlled trial at 150 sites in 35 countries. We enrolled patients aged 18 years or older with active rheumatoid arthritis for 3 months or longer, who had received csDMARDs for at least 3 months with a stable dose for at least 4 weeks before study entry, and had an inadequate response to at least one of the following csDMARDs: methotrexate, sulfasalazine, or leflunomide. Using interactive response technology, we randomly assigned patients receiving stable background csDMARDs (2:2:1:1) to receive a once-daily extended-release formulation of upadacitinib 15 mg or 30 mg, or placebo, for 12 weeks. Patients, investigators, and the funder were masked to allocation. After 12 weeks, patients taking placebo received 15 mg or 30 mg of upadacitinib once daily, according to the prespecified randomisation assignment. The primary endpoints were the proportion of patients at week 12 who achieved 20% improvement in American College of Rheumatology criteria (ACR20), and a 28-joint disease activity score using C-reactive protein (DAS28[CRP]) of 3·2 or less. We did efficacy analyses in the full analysis set of all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug, and used non-

Published Online June 13, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31115-2

See Comment page 2477

Charité–Universitätsmedizin, Berlin, Germany (Prof G R Burmester MD); Albany Medical College, Albany, NY, USA (Prof J M Kremer MD); VIB-UGent Center for Inflammation Research, Department of Internal Medicine, Ghent University, and Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium (Prof F Van den Bosch MD); Altoona Center for Clinical Research, Duncansville, PA, USA (A Kivitz MD); Laval University, Quebec, QC, Canada (Prof L Bessette MD); and AbbVie Inc, North Chicago, IL, USA (Y Li PhD, Y Zhou PhD,

patients were assessed for eligibility, of whom 661 were recruited
upadacitinib 30 mg (n=219), or placebo (n=221). All
ment. At week 12, ACR20 was
of 219 patients

Outcome considerati

Lo studio, come da esigenze regolatorie, prevedeva la valutazione, a 12 settimane, di due endpoint primari separati: la proporzione di pazienti che aveva raggiunto la risposta ACR20 e quella di pazienti che aveva raggiunto la LDA (DAS28-CRP uguale o inferiore a 3,2). Tra gli endpoint secondari principali considerati nello studio, valutati anch'essi a 12 settimane, vi erano la proporzione di pazienti che aveva raggiunto le risposte ACR50/70, quella dei pazienti che aveva raggiunto la condizione di remissione clinica di malattia (punteggio DAS28-CRP<2,6) nonché quella dei pazienti che avevano raggiunto la LDA (punteggio SDAI uguale o inferiore a 11) o la remissione clinica, definita da punteggio CDAI uguale o inferiore a 2,8 e da punteggio SDAI uguale o inferiore a 3,3. Sono state valutate anche le variazioni del punteggio di disabilità HAQ-DI rispetto al basale.

Risultati relativi agli outcome primari (fig.1)

Dei 661 pazienti reclutati nel trial, 221 sono stati randomizzati a trattamento con upadacitinib 15 mg, 219 a upadacitinib 30 mg e 221 a placebo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno un trattamento con il farmaco in studio e il 93% del campione (n=618) ha portato a termine le 12 settimane di trattamento previste dal protocollo.

Alla 12esima settimana, la risposta ACR20 è stata raggiunta da 141 pazienti su 221 trattati con upadacitinib 15 mg (64%; IC95%=58–70) e da 145 pazienti su 219 trattati con upadacitinib 30 mg, rispetto a 79 pazienti su 221 (36%; 29-42) trattati con placebo (p<0,0001 per ciascuna dose vs. placebo). La condizione di LDA (punteggio DAS28-CRP uguale o inferiore a 3,2) è stata raggiunta da 107 pazienti trattati con upadacitinib 15 mg (48%; IC95%=42–55) e da 105 pazienti (48%; 41–55) trattati con upadacitinib 30 mg, rispetto a 38 pazienti (17%; 12-22) sottoposti a trattamento con placebo (p<0,0001 per ciascuna dose vs placebo).

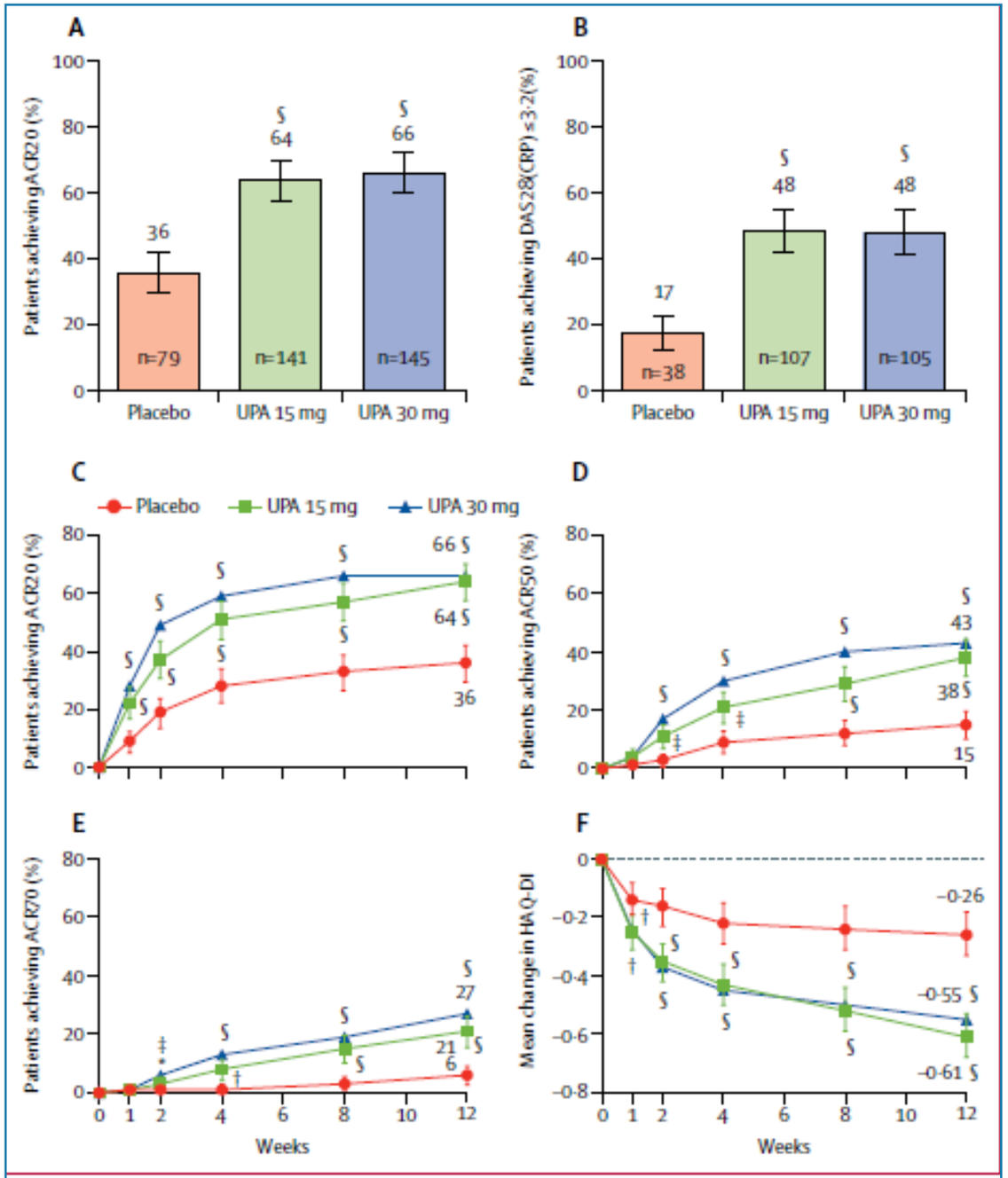


Figura 1: ACR20 and DAS28(CRP) at week 12, and ACR and HAQ-DI over time
Proportion of patients achieving (A) ACR20 and (B) DAS28(CRP) of 3·2 or less at week 12. Responses for (C) ACR20 (D) ACR50, and (E) ACR70 over 12 weeks, with non-responder imputation. (F) HAQ-DI mean change from baseline over 12 weeks (mixed-effect model repeat measurement). Bars are 95% CIs and p values are for comparisons with the placebo group. ACR=American College of Rheumatology. ACR20=20% improvement in ACR score. ACR50=50% improvement in ACR score. ACR70=70% improvement in ACR score. DAS28(CRP)=28-joint disease activity score using C-reactive protein. HAQ-DI=health assessment questionnaire–disability index. UPA=upadacitinib. *p≤0·05. †p≤0·01. ‡p≤p·001. §p≤0·0001.

L'insorgenza di effetto è stata rapida, con una proporzione di pazienti che ha raggiunto la risposta ACR20 con upadacitinib, indipendentemente dalla dose, significativamente più elevata rispetto al placebo, già durante la prima settimana di trattamento: 49 pazienti (22%; IC= 17-28) su 221 trattati con upadacitinib 15 mg e 62 pazienti (28%; IC=22-34) su 219 trattati con upadacitinib 30 mg, vs. 19 (9%; IC=5-12) su 221 trattati con placebo (p<0,0001 per ciascuna dose vs placebo.

Risultati relativi ad alcuni outcome secondari

A 12 settimane, le risposte ACR50 e ACR70 sono state raggiunte da un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con upadacitinib, indipendentemente dalla dose utilizzata, rispetto al gruppo placebo (p<0,0001) **(fig.1)**.

L'insorgenza di effetto è stata rapida anche con riferimento al raggiungimento delle risposte ACR50/70: in questo caso i benefici sono stati raggiunti a partire dalla seconda settimana di trattamento.

Inoltre, anche i miglioramenti rispetto al basale del punteggio di disabilità HAQ-DI, del punteggio DAS28(CRP) e del punteggio CDAI sono risultati significativamente migliori nei pazienti trattati con upadacitinib, indipendentemente dal dosaggio, rispetto al placebo.

Dati rilevanti di safety

Sono stati registrati eventi avversi (AE) in 125 pazienti su 221 (57%) trattati con upadacitinib 15 mg, 118 su 219 pazienti (54%) trattati con upadacitinib 30 mg e 108 su 221 pazienti (49%) trattati con placebo. Gli AE più frequentemente documentati (>5% di pazienti in ciascun gruppo) sono stati la nausea (16 [7%] su 221 pazienti trattati con upadacitinib 15 mg; 3 [1%] su 219 pazienti trattati con in upadacitinib 30 mg; 7 [3%] su 221 pazienti del gruppo placebo); le nasofaringiti (12 [5%]; 13 [6%]; e 9 [4%]); le infezioni a carico del tratto respiratorio superiore (12 [5%]; 12 [5%]; e 9 [4%]), e la cefalea (9 [4%]; 7 [3%]; e 12 [5%]).

Sono stati registrati più casi di infezione nei pazienti trattati con upadacitinib (64 [29%] su 221 pazienti sottoposti a trattamento con upadacitinib 15 mg e 69 [32%] su 219 pazienti trattati con upadacitinib 30 mg) vs placebo (47 [21%] su 221 pazienti).

Nel complesso, il profilo di safety emerso dal trial è risultato consistente con i dati già noti in altri trial condotti con upadacitinib, né sono emersi nuovi AE rispetto a quelli già noti.

Riassumendo

I risultati di SELECT-NEXT suffragano l'evidenza secondo la quale gli inibitori di JAK chinasi potrebbero essere considerati con un 'opzione di trattamento alternativa nei pazienti con AR di lungo corso, intolleranti ai DMARDcs o per i quali i DMARDb non sono una buona opzione. Il trattamento con inibitori di JAK chinasi, pertanto, potrebbe essere di aiuto in questi pazienti nel raggiungere risposte rapide e il controllo della malattia, come raccomandato dalla Linee Guida EULAR sulla gestione dell'AR.

Nicola Casella

Bibliografia

Burmester GR et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response tom conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391: 2503–12

Artrite reumatoide in gravidanza associata a nascite sottopeso e premature

Notizie in parte confortanti per le donne affette da artrite reumatoide (AR) che vogliono avere un bambino: sono stati presentati, infatti, nel corso del congresso annuale EULAR, in corso ad Amsterdam, i risultati di uno studio che, pur documentando che le gravidanze portate a termine da donne affette da AR sono associate a maggiori rischi di parto prematuro e a nascite sottopeso, non ha dimostrato un innalzamento del rischio di altri outcome avversi più seri (morte post-parto, complicanze CV e chirurgiche, altre disfunzioni d'organo sistemiche) (1), sottolineando come la voglia di maternità di queste donne non debba essere scoraggiata esclusivamente sulla base della malattia in questione ma attentamente pianificata e seguita con gli specialisti.

Razionale e disegno dello studio

In letteratura è ben documentato da tempo che, durante la gravidanza, molte donne con AR sperimentano un miglioramento della loro sintomatologia, ricordano i ricercatori nell'abstract del lavoro presentato al congresso (2). Si ritiene che ciò avvenga in ragione della presenza di alterazioni dell'organismo che sopprimono il sistema immunitario in modo da impedire il rigetto del feto da parte della madre.

Meno noti, invece, sono gli effetti dell'AR sul feto delle donne in gestazione affette da questa condizione. Di qui il nuovo studio che si è proposto l'obiettivo di stimare il rischio di outcome avversi fetali-neonatali e gli outcome materni in un campione di 845 donne taiwanesi con AR in gestazione tra il 2001 e il 2012.

Risultati principali

Dallo studio è emerso che le gravidanze portate a termine da donne con AR erano associate ad un maggior rischio di nascite sottopeso (<2.500 g; OR=1,65; IC95%=1,37-1,98; n=114), premature (<37 settimane; OR= 1,41; IC95%= 1,36-1,92; n=124) e sottopeso per l'età gestazionale (OR=1,62; IC95%= 1,36-1,92; n=132).

Quanto agli outcome materni nelle gravidanze portate a termine da donne con AR, è stata documentato solo un maggior rischio di parto pre-termine (OR=1,34; IC95%=1,06-1,68; n=74) e non un incremento del rischio di altri eventi avversi più gravi.

Riassumendo

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come "...i risultati dello studio si aggiungano ad un corpus crescente di evidenze, documentate in popolazioni differenti, che suggeriscono l'esistenza di un incremento piccolo ma significativo di neonati prematuri e sottopeso partoriti da madri con AR. Ciò detto, la mancanza di associazioni con altri outcome avversi più seri non dovrebbe scoraggiare il desiderio di maternità di queste donne".

A seguire, il prof. Robert Landewé, Chairperson of the Scientific Programme Committee, EULAR, ha aggiunto nella discussione del lavoro che il tema della gravidanza nelle pazienti con AR è molto complesso in quanto vi sono molteplici fattori che sia i clinici che le pazienti devono tenere in considerazione, mentre i dati disponibili al riguardo sono ancora limitati. Di qui, ha aggiunto, la necessità e l'auspicio che vengano condotti al più presto studi che siano in grado di fornire ulteriori informazioni utili alla comprensione delle implicazioni della malattia e dei trattamenti a livello materno-fetale.

Nicola Casella

Bibliografia

1) Tsai YC, Luo SF, Chiou MJ, et al. Foetal-neonatal and maternal outcomes in women with rheumatoid arthritis. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0135.

2) Chakravarty EF. Rheumatoid arthritis and pregnancy: where do we go from here? J Intern Med. 2010;268(4):309-11.

Chirurgia di sostituzione articolare, interventi dimezzati nello scorso decennio in pazienti con artrite reumatoide

Due studi presentati nel corso del congresso annuale EULAR, in corso ad Amsterdan, hanno valutato la frequenza degli interventi di sostituzione articolare in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR): il primo studio ha documentato come il numero di questi interventi chirurgici si sia ridotto in modo significativo nel decennio passato (1), mentre il secondo ha valutato l'impatto del trattamento con farmaci anti-TNF sulla riduzione sopra osservata (2), sulla base dei dati provenienti dal registro BSRBR/AR (the British Society for Rheumatology Biologics Registry for Rheumatoid Arthritis.

Primo studio

Il tasso di ricorso alla chirurgia di sostituzione articolare si è dimezzato in pazienti con AR dal 1997 al 2010

"Il miglioramento della gestione media dell'AR nel corso degli ultimi 20 anni potrebbe aver ridotto la necessità di ricorso all'artroplastica – si legge nell'introduzione al primo dei due lavori presentati al Congresso – ma ad oggi i dati disponibili in letteratura hanno dato scarsi risultati. Di qui il nuovo studio, che si è proposto di mettere a confronto la frequenza annuale di interventi di artroplastica dell'anca, del ginocchio e di altri siti in una coorte di pazienti con AR (casi) rispetto a individui non affetti da AR (controlli) in un follow-up durato 13 anni (1997-2010).

In primo luogo, i ricercatori hanno identificato i pazienti con AR servendosi di una definizione di malattia precedentemente validata, incrociandone successivamente i dati, per età e per sesso, con quelli relativi a 4 controlli selezionati in modo randomizzato, al fine di confrontare la frequenza annuale degli interventi di artroplastica nei due gruppi. Inoltre, è stata valutata anche la frequenza di esecuzione di interventi alle coronarie (bypass grafting, angioplastica e stenting) tra i 2 gruppi in studio.

Dai risultati è emerso, a fronte di un incremento della prevalenza dei pazienti con AR da 3.913 (0,42%) a 4.911 (0,52) nel corso dello studio, una riduzione significativa del ricorso all'artroplastica pari al 51,9% ($p<0,001$). Nel gruppo di controllo, invece, la

frequenza del ricorso alla chirurgia di sostituzione articolare è aumentata del 31,9% (p=0,002), eccezion fatta per i tassi di intervento di artroplastica dell'anca, che si sono ridotti del 35% (p=0,617) rispetto al 63% nei pazienti con AR (p<0,001).

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come lo studio abbia documentato una riduzione significativa del ricorso alla chirurgia di sostituzione articolare nei pazienti con AR in 13 anni di osservazione, cosa che, invece, non è stata documentata nei controlli. Nei pazienti con AR, la frequenza di ricorso alla chirurgia di qualsiasi tipo è risultata maggiore rispetto a quanto osservato nei controlli, con un aumento nel tempo della frequenza di interventi di chirurgia cardiaca, ma non di tutti gli interventi di artroplastica.

I ricercatori, però, hanno anche notato che, per quanto la frequenza degli interventi cardiaci - più elevata nei pazienti con AR sia nel corso del primo (p=0,13) che dell'ultimo (p=0,003) anno di osservazione – tendesse ad aumentare nel tempo in entrambi i gruppi (casi e controlli), tale incremento non ha raggiunto mai la significatività statistica.

Il fatto che i tassi di intervento chirurgico non cambiassero in modo significativo nel tempo in entrambi i gruppi suggerisce, quindi, che la variazioni osservate in termini di ricorso all'artroplastica erano dovute al miglioramento del trattamento dell'AR piuttosto che all'accesso alle procedure chirurgiche.

In conclusione, lo studio ha aggiunto nuove evidenze a favore dell'esistenza di una riduzione netta del ricorso all'artroplastica osservata nei pazienti con AR nel corso degli ultimi anni: “Pertanto – aggiungono – suggeriamo che diagnosi più tempestiva e miglioramento della terapia farmacologica, occorso negli ultimi decenni, abbia contribuito in modo determinante all'osservazione di questo declino della chirurgia”.

Secondo studio

Impatto dei farmaci biologici sul tasso di ricorso a chirurgia sostituzione articolare

La gestione dell'AR è progredita in modo significativo nel corso degli ultimi 25 anni, passando dall'alleviare la sintomatologia all'influenzare l'attività di malattia. Questa evoluzione è stata multi-fattoriale, anche se oggi è ampiamente riconosciuto il ruolo trainante che i farmaci biologici (in primis i farmaci anti-TNF) hanno avuto nel rivoluzionare l'approccio al trattamento della malattia.

Inoltre, recenti studi hanno documentato un declino dell'incidenza di interventi di artroplastica in pazienti con AR a seguito dell'introduzione di questi farmaci nell'armamentario terapeutico dell'AR.

Il secondo dei due studi presentato al congresso ha dimostrato che, per quanto l'impiego di farmaci anti-TNF sia in grado di ridurre la necessità di ricorrere all'artroplastica dell'anca in toto in pazienti con AR più gravi e in età più avanzata, non sembra esistere, al contrario, un'associazione di questo tipo in pazienti più giovani e meno gravi, come pure per i tassi di sostituzione articolare completa del ginocchio o di altra articolazione.

Entrando nello specifico, lo studio in questione ha analizzato le differenze tra i pazienti con AR in trattamento con farmaci anti-TNF o DMARDs, incrociando i dati disponibili relativi a 19.116 pazienti inclusi nel registro BSRBR/RA secondo un rapporto 1:1, corretto per vari fattori confondenti.

Scorrendo i risultati principali, è emerso che, considerando la popolazione dello studio in toto, non è stata documentata l'esistenza di un'associazione significativa tra il ricorso ai farmaci anti-TNF (o DMARDcs) e l'artroplastica totale dell'anca o del ginocchio.

Tuttavia, è stata registrata una riduzione percentuale signifi-

cativa del ricorso ad artroplastica totale dell'anca (-40%) nei soggetti ultra60enni in terapia con farmaci anti-TNFi (HR= 0,60 [IC95%:0,41-0,87]).Inoltre il tasso di ricorso ad artroplastica totale all'anca si è ridotto di un quarto nei soggetti che utilizzavano farmaci anti-TNF quando le analisi erano ristrette a pazienti più gravi (DAS>5.1), pur non raggiungendo la significatività statistica (HR= 0,74 [IC95%= 0,51-1,05]).

Inoltre, i dati a disposizione non hanno consentito di documentare l'esistenza di associazioni statisticamente significative tra l'impiego di farmaci anti-TNF e il ricorso ad interventi di sostituzione articolare del ginocchio in toto.

In conclusione, lo studio ha dimostrato come l'impiego di farmaci anti-TNF sia in grado di ridurre il ricorso all'artroplastica totale dell'anca in pazienti con AR più anziani e più gravi, mentre non è stato in grado di confermare questa osservazione in pazienti con AR più giovani e meno gravi (in quest'ultimo caso anche con riferimento all'artroplastica di ginocchio).

Data la natura osservazionale dello studio, i ricercatori hanno concluso il loro intervento auspicando la messa a punto di nuovi studi con disegno non osservazionale e meglio dimensionati che siano in grado di confermare quanto da loro dimostrato.

Nicola Casella

Bibliografia

Hanly JG, Lethbridge L, Skedgel C. Change in frequency of arthroplasty surgery in rheumatoid arthritis: A 13 year population health study. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract SAT0077.
Hawley S, Cordtz R, Dreyer L, et al. Impact of TNF inhibitors on need for joint replacement in patients with rheumatoid arthritis: A matched cohort analysis of UK biologics registry data. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0116.

Artrite reumatoide, trattamento precoce e intensivo mantiene efficacia nel lungo termine: studio COBRA

L'adozione di un trattamento precoce e intensivo, effettuata in pazienti con artrite reumatoide (AR), si associa a benefici a lungo termine, quali la normalizzazione della mortalità a livelli consistenti con la popolazione generale.

Questi i risultati di uno studio prospettico che ha analizzato il tasso di mortalità dopo 23 anni di follow-up dello studio COBRA (COmbinatietherapie Bij Rheumatoide Artritis), presentati ad Amsterdam nel corso del congresso annuale EULAR (1).

La mortalità nei pazienti con artrite reumatoide è superiore a quella rilevata nella popolazione generale

"I vari studi di coorte che hanno valutato il tasso di mortalità nei pazienti con AR mostrano come il numero più elevato di decessi registrato in questa popolazione rispetto a quella generale si palesi solo dopo più di 10 anni di follow-up – ricordano i ricercatori nell'abstract del lavoro presentato al congresso".

Non era ancora chiaro, invece, se l'adozione di un trattamento precoce potesse essere in grado di migliorare questo outcome.

Di qui il nuovo studio prospettico, che ha valutato il tasso di mortalità dopo 23 anni di follow-up del trial COBRA. Nello studio originario (2), i pazienti con AR all'esordio erano stati sottoposti a trattamento monoterapico con sulfasalazina (SSZ) o a terapia di combinazione a base di SSZ, MTX a dose ridotta e dosi inizialmente elevate e poi gradualmente decrescenti di prednisolone. I risultati di questo studio avavano dimostrato che il regime di trattamento combinato garantivano un miglior controllo di malattia rispetto alla monoterapia con SSZ, Nel 2010, dopo 11 anni di follow-up, un altro studio aveva documentato una mortalità ridotta dal punto di vista numerico (ma non statisticamente significativa) nei pazienti sottoposti a terapia di combinazione rispetto ai pazienti in monoterapia con SSZ. (3)

Il nuovo studio presentato al congresso ha preso in considerazione i dati relativi a 154 dei 155 pazienti inizialmente reclutati in COBRA, giunti al 23esimo anno di follow-up.

La mortalità osservata in questa coorte di pazienti è stata messa a confronto con un campione di riferimento della popolazione generale olandese, incrociando i dati in base all'età e al sesso. È stato poi calcolato il tasso standardizzato di mortalità (SMR) sulla base del raffronto dei dati relativi ai gruppi in studio nel trial con quelli della popolazione generale.

Conferme numeriche (ma non statisticamente significative) di efficacia per la terapia di combinazione.

In totale, i ricercatori hanno registrato 44 decessi (pari al 28% del campione iniziale di pazienti; SMR=0,80; IC95%= 0,59-1,06). Di questi decessi, 20 sono stati registrati nel gruppo di 75 pazienti sottoposti a terapia COBRA (pari al 27%; SMR=0,75; IC95%=

0,47-1,14) e 24 nel gruppo di 79 pazienti trattati con SSZ (pari al 30%; SMR= 0,85; IC95%= 0,56-1,25). La differenza di mortalità osservata tra i due gruppi, per quanto vantaggiosa numericamente nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia COBRA, non è risultata statisticamente significativa (p=0,61). Nel gruppo di riferimento della popolazione generale (n=154), si sono avuti 55 decessi (pari al 36% del campione di riferimento).

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come i dati ottenuti confermino, nel lungo termine, la bontà del trattamento precoce e intensivo dell'AR, incluso l'impiego di GC: Il nostro studio, inoltre – hanno concluso – è uno dei primi ad avere documentato una normalizzazione della mortalità ascrivibile ad AR rispetto alla popolazione generale dopo un lungo follow-up, durato 23 anni".

Nicola Casella

Bibliografia

1) Poppelaars PBM et al. Mortality of the COBRA early rheumatoid arthritis trial cohort after 23 years follow up. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0015.

2) Boers M et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet. 1997;350(9074):309-18.

3) van Tuyl LH1, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):807-12.

Nei pazienti con artrite reumatoide rischio cardiovascolare ridotto dai farmaci antireumatici

I farmaci attualmente disponibili per l'artrite reumatoide (AR) non solo alleviano i sintomi e aiutano a prevenire la progressione e il danno articolare ma aiutano anche a limitare gli elevati rischi cardiovascolari di questi pazienti. È quanto rilevano alcuni lavori presentati ad Amsterdam nel corso dell'annuale Congresso europeo di Reumatologia, patrocinato dell'EULAR (European League Against Rheumatism).

In una sessione speciale intitolata "Trattamenti: amici o nemici?" alcuni ricercatori hanno fatto riferimento, agli effetti cardiovascolari - tra gli altri farmaci - dell'idrossiclorochina e del metotressato.

Idrossiclorochina e DMARDs (1)

«L'AR è associata a un marcato aumento della comorbilità e della mortalità cardiovascolari, un rischio che è presente sin dalle prime fasi della malattia e che rappresenta una relazione complessa fra tradizionali fattori di rischio e AR-specifici» spiega **Kasper Soeltoft**, dell'Ospedale universitario di Odense (Danimarca), nella sua presentazione.

L'idrossiclorochina è stata usata come parte della terapia di combinazione con metotressato e sulfasalazina per l'AR ed è stata associata in questi pazienti a rischi ridotti per diabete e dislipidemia. Il farmaco ha anche dimostrato di migliorare la sopravvivenza nel lupus eritematoso sistemico, ma i suoi potenziali benefici cardiovascolari nell'AR sono incerti.

Soeltoft e colleghi hanno identificato nei registri nazionali danesi - dal 2004 al 2014 - 29.611 casi incidenti di AR, di cui 5.574 erano riguardavano pazienti che iniziavano un trattamento con idrossiclorochina.

Un totale di 3.742 pazienti con inizio di trattamento con idrossiclorochina sono stati confrontati mediante punteggi di propensione con un non-iniziatore ai fini del confronto per la mortalità per tutte le cause e cardiovascolare, e hanno trovato riduzioni significative per entrambe:
- mortalità per tutte le cause: HR 0,83 (IC 95% 0,71-0,97);
- mortalità cardiovascolare: HR 0,78 (IC 95% 0,61-0,99).

«Questi risultati sembrano supportare l'uso di idrossiclorochina in combinazione con altri farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs) nell'AR, nonostante il fatto che gli effetti dell'idrossiclorochina sull'attività della stessa malattia siano limitati» ha concluso Soeltoft.

Metotressato in combinazione con farmaci biologici (2)

In un secondo studio, gli effetti cardiovascolari del metotressato sono stati valutati retrospettivamente utilizzando i dati sui reclami di Medicare per gli anni dal 2006 al 2015 tra i pazienti con AR che stavano iniziando una terapia biologica.

«Complessivamente c'è stata una riduzione del rischio cardiovascolare del 23% tra i pazienti che hanno utilizzato il metotressato in combinazione con un biologico» afferma Michael George, della University of Alabama, a Birmingham (USA). Questo dato è stato tratto da 88.255 inizi di terapia biologica in 64.218 pazienti. L'età media dei pazienti era di 65 anni e l'84% erano donne.

I tassi di incidenza non aggiustati per eventi cardiovascolari - infarto miocardico incidente, ictus o malattia cardiovascolare fatale - si sono attestati a 13,1/1.000 anni-paziente (IC 95% 12,2-14) per quelli su metotressato concomitante rispetto a 18,7/1.000 (IC 95% 17.6-19.9) per coloro che non usavano il metotressato, costituendo una differenza significativa (P = 0.0189).

Quando i ricercatori hanno esaminato i singoli biologici, hanno trovato rapporti di rischio compresi tra 0,61 (95% CI 0,37-1,01) per golimumab e 0,97 (IC 95% 0,74-1,26) per adalimumab. Una limitazione dell'analisi era la possibilità di fattori di confondimento residui.

G.O.

Bibliografia

1) Soeltoft K, et al. Allause mortality and cardiovascular death in hydroxychloroquine users in rheumatoid arthritis patients – a population based Danish cohort study. EULAR 2018; Abstract OP191.

2) Xie F, et al. Methotrexate use and the risk for cardiovascular disease among rheumatoid patients initiating biologic disease-modifying antirhematic drugs. EULAR 2018; Abstract OP192.

Prof. Roberto Caporali

Reumatologia e medicina di precisione: ruolo degli anticorpi anti-citrullina (APCA)

GUARDA IL VIDEO

Prof. Maurizio Cutolo

Malattie reumatiche autoimmuni ed estrogeni, esiste una correlazione?

GUARDA IL VIDEO

ARTRITE PSORIASICA

- Artrite psoriasica, ustekinumab OK nella real life: dati preliminari studio PsABio
- Artrite psoriasica, l'esperienza iberica d'impiego real life di ustekimumab

Artrite psoriasica, ustekinumab OK nella real life: dati preliminari studio PsABio

PsABIO: questo l'acronimo (PsA: artrite psoriasica; Bio=farmaci biologici) di uno studio internazionale osservazionale real life, che ha coinvolto 8 nazioni europee tra le quali l'Italia, che si è proposto di valutare, efficacia, sicurezza e persistenza della terapia con farmaci biologici in pazienti affetti da artrite psoriasica.

Nel corso dell'ultimo congresso EULAR sono stati presentati i dati preliminari relativi ai primi 600 pazienti reclutati nello studio (la fase di reclutamento avrà termine con il raggiungimento di un campione di 1.000 pazienti) che hanno fatto una sorta di "fotografia" delle caratteristiche al basale di questi pazienti, sviscerando alcune differenze di efficacia e persistenza in terapia tra i farmaci biologici attualmente in uso (farmaci anti-TNF e ustekinumab, inibitore di IL12/IL23 (1,2).

Artrite psoriasica: la rivoluzione del trattamento con i farmaci biologici

L'artrite psoriasica (PsA) è una condizione che può causare infiammazione persistente, danno articolare progressivo, disabilità e alterazione della qualità della vita.

In passato, il trattamento standard di questa condizione si basava sull'impiego di FANS, steroidi e alcune DMARDs, mutuando paradigmi di trattamento in larga parte dalla terapia delle artriti periferiche nell'artrite reumatoide.

Prof.ssa Elisa Gremese

Quali biologici per l'artrite psoriasica? Ce lo dice lo studio PsABIO

GUARDA IL VIDEO

La situazione è profondamente cambiata con l'introduzione dei farmaci biologici, in particolare gli inibitori di TNF-alfa, che si sono rivelati molti efficaci nei vari domini di malattia (malattia cutanea e ungueale, entesite, artrite assiale e dattilite).

Non solo: il miglioramento dei segni e dei sintomi della malattia psoriasica ottenuto con questi farmaci ha portato anche ad un affinamento dei goal della terapia.

A differenza degli anni passati, infatti, quando anche un minimo miglioramento era considerato un successo, il trattamento attuale si propone il raggiungimento del più basso livello di attività di malattia, da conseguire per ciascun paziente e ciascun ambito (o dominio) della malattia. Inoltre, accanto ai segni e ai sintomi di

malattia, sono considerati attualmente goal di trattamento anche l'ottimizzazione della qualità della vita (QoL), il mantenimento dello stato funzionale e la minimizzazione del danno articolare.

Dal momento che i farmaci anti-TNF possono non essere efficaci in un paziente su 2 affetto da PsA , la ricerca ha acceso i riflettori sull'immunopatogenesi della PsA, con il conseguente sviluppo di nuovi agenti terapeutici con meccanismi d'azione distinti.

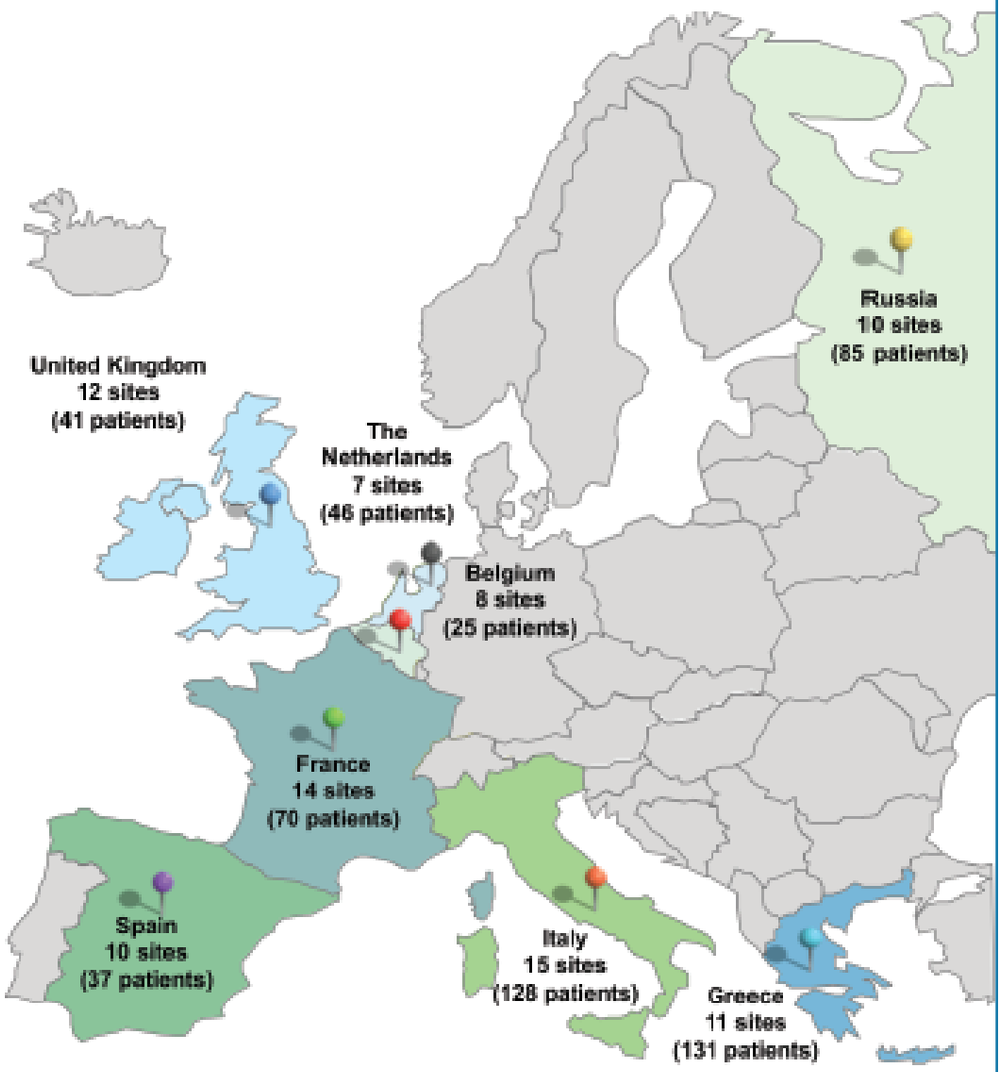
Ustekinumab, come è noto, già approvato nel trattamento della malattia psoriasica (psoriasi e artrite psoriasica) nonché del morbo di Crohn, ha come bersaglio terapeutico due citochine (IL-12 e IL-23), legandosi alla subunità p40 condivisa da entrambe.

Obiettivo dello studio PsABio: fare una "fotografia" sull'impiego, nella pratica clinica reale, dei farmaci biologici nella PsA

La mancanza di dati real-world a lungo termine sull'impiego di ustekinumab e degli inibitori di TNF-alfa nei pazienti con PsA ha sollecitato la messa a punto di questo studio che, come ha ricordato ai nostri microfoni la prof.ssa Elisa Gremese (professore associato presso la Facolta di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica Sacro Cuore, Roma): "si è proposto di valutare l'efficacia, la tollerabilità le persistenza del trattamento con ustekinumab e i farmaci anti-TNF in un'ampia coorte multinazionale europea di pazienti con PsA che iniziavano un trattamento di prima, seconda o terza line con DMARDb nella pratica clinica reale" (fig.1).

"I dati presentati al Congresso – ha aggiunto la prof.ssa Gremese, provengono da un'analisi ad interim che si è proposta di descrivere il profilo al basale di 563 pazienti finora reclutati tra la fine di dicembre del 2015 e il mese di agosto 2017 dei 1.000 pazienti originariamente previsti dal protocollo (la fase di reclutamento sarà completata nei prossimi mesi)".

Figure 1. Enrolment by country.

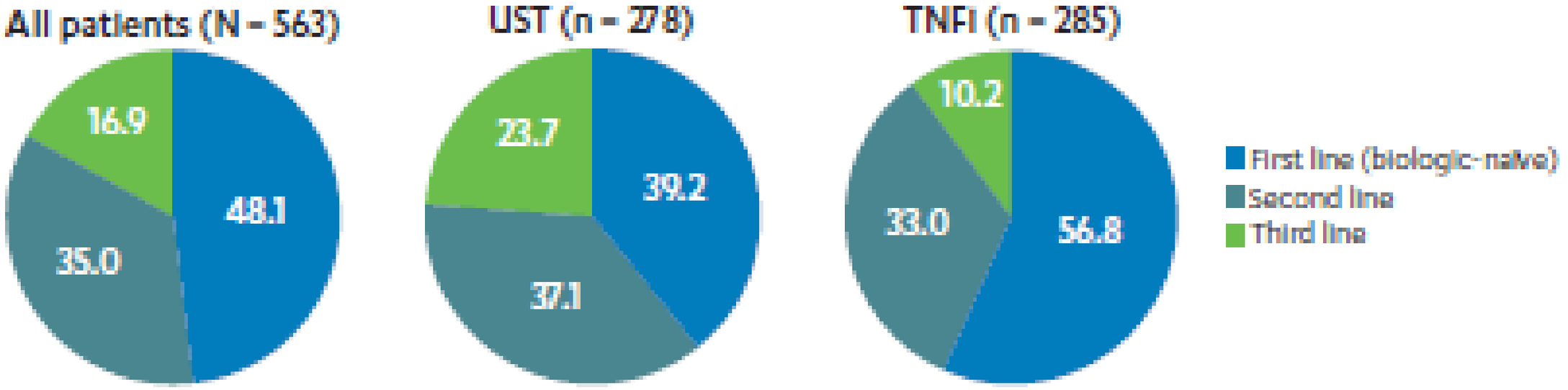


Ustekinumab somministrato in pazienti con malattia più aggressiva e resistente a trattamenti pregressi

Su 563 pazienti finora reclutati nello studio, 278 sono stati sottoposti nel periodo temporale analizzato a trattamento con ustekinumab e 285 con inibitori di TNF-alfa.

Questi ultimi sono stati somministrati più frequentemente come farmaci di prima linea rispetto ad ustekinumab (56,8% vs. 39,2%) (fig.2): "Ciò indica – spiega la prof.ssa Gremese – che ustekinu-

Figure 2. Line of bDMARD treatment for patients in PsABio.

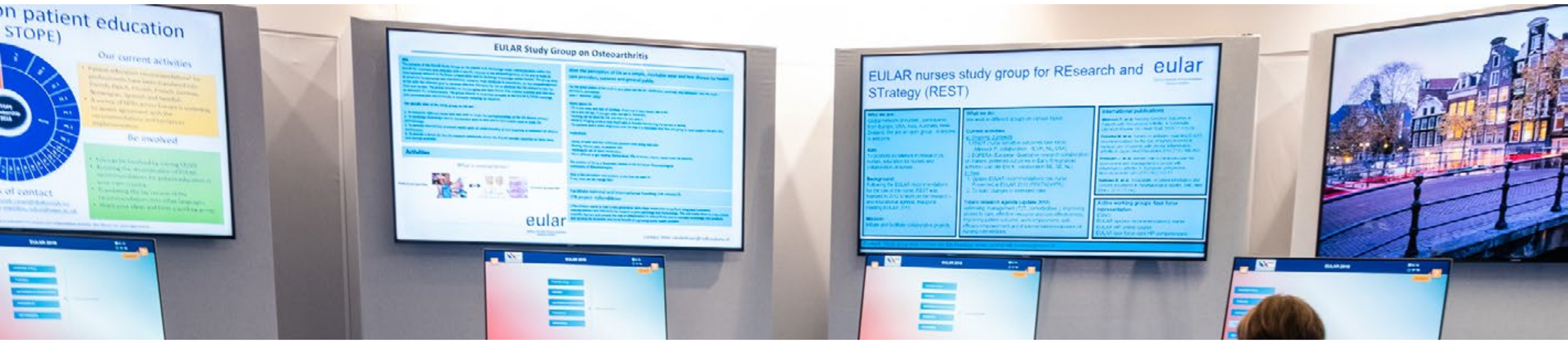


mab è stato utilizzato in una percentuale maggiore di pazienti che avevano già fallito un trattamento di prima o seconda linea, ovvero pazienti con malattia di più lunga durata e più aggressiva in quanto più resistente alle terapie farmacologiche precedenti".

Differenze tra gruppi di trattamento in termini di attività malattia, sottotipi PsA e comorbilità

L'attività di malattia è risultata di entità moderata-elevata in entrambi i gruppi di trattamento. Quanto ai sottotipi di PsA, sono prevalse le forme poliarticolari in entrambi i gruppi di trattamento, anche se, nel gruppo trattato con ustekinumab, si è avuto anche un maggior coinvolgimento assiale, cutaneo e ungueale di malattia.

Quanto alle comorbilità, le percentuali sono risultate maggiori nel gruppo trattato con ustekinumab, con una maggior frequenza di manifestazione di comorbilità CV (prevalentemente obesità, ipertensione e dislipidemia) **(tab.1) (box)**



Box – Le comorbilità possono influenzare la risposta al trattamento con ustekinumab? Il caso obesità

L'obesità è una comorbilità frequente nei pazienti affetti da PsA e, come è noto, rappresenta una condizione pro-infiammatoria.

Come ha ricordato ai microfoni di Pharmastar la prof.ssa Elisa Gremese, "...l'obesità è importante perchè, come comorbilità, è più frequente nella popolazione affetta da PsA rispetto alla popolazione generale o altre popolazioni di pazienti affette da altre malattie reumatologiche – l'incidenza di obesità nella PsA è circa il doppio di quanto osservato nella popolazione generale".

"È noto, inoltre – continua la prof.ssa Gremese – come l'obesità influisca sugli outcome, ovvero sugli esiti sia della malattia che della terapia – non solo nella PsA ma anche in altre malattie: in particolare, è già stato evidenziato come la terapia con gli anti-TNF – soprattutto alcuni di questi – risulta meno efficace nei pazienti obesi".

Ma questo vale anche per ustekimumab, che ha un meccanismo d'azione diversi dai farmaci anti-TNF (inibizione IL-12/IL-23)?

I risultati dello studio basato sui dati del registro BIOPURE, uno studio italiano di recente pubblicazione, suggeriscono, a 12 mesi, l'assenza di differenze di risposta al trattamento con questo farmaco tra i pazienti normopeso, quelli in sovrappeso e quelli obesi, in termini di persistenza al trattamento con ustekinumab, contrariamente a quanto osservato per i farmaci anti-TNF.

Una possibile spiegazione di quanto osservato risiede probabilmente nel fatto che, a livello del grasso viscerale dei pazienti obesi con PsA, si presume vi sia una produzione importante di TNF-alfa rispetto ad altre citochine infiammatorie. Tale situazione, pertanto, sarebbe responsabile di una sorta di sequestro del farmaco nel grasso viscerale infiammato e della minore disponibilità a livello dei tessuti articolari dove il farmaco dovrebbe raggiungere concentrazioni adatte per espletare la sua funzione.

Al momento, però, il meccanismo descritto è puramente speculativo e necessita delle opportune conferme.

I dati di questo studio sono in linea con i risultati di un altro studio italiano, di recente pubblicazione sulla stessa rivista (2), che ha mostrato come il BMI non condizioni il raggiungimento della condizione di minima attività di malattia (MDA) in pazienti con PsA trattati con ustekimumab.

Quanto osservato trova spiegazione nel fatto che è possibile modulare la posologia di somministrazione di ustekimumab in base al peso del paziente. Ciò potrebbe rappresentare un probabile vantaggio di questo farmaco rispetto ad altri farmaci biologici, in ragione della presenza di alcuni studi che hanno descritto l'esistenza di un'associazione tra l'obesità da un lato e un'attività di malattia maggiore, un tasso di risposta al trattamento più basso e una ridotta compliance dall'altro.

Bibliografia

Iannone F. et al. Drug survival and effectiveness of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis. Real-life data from the biologic Apulian registry (BIOPURE). Clinical Rheumatology 2018; 37:667-675

Chimenti MS et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in naïve or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study. Clinical Rheumatology (2018) 37:397–405

Dati preliminari di efficacia

Nel corso del congresso sono stati resi noti anche i dati preliminari di efficacia a 6 mesi relativi a 152 pazienti (su 278) trattati con ustekinumab e di 151 pazienti (su 285) trattati con farmaci anti-TNF, dai quali è emerso come i pazienti sottoposti a trattamento con inibitore di IL12/IL23 o con inibitore di TNF-alfa mostravano miglioramenti statisticamente e numericamente significativi di alcune misure di outcome dopo 6 mesi in un setting real-world, indipendentemente dal fatto che il trattamento in questione venisse utilizzato come trattamento di prima o di seconda, terza linea (tab.2).

Riassumendo

Dai dati preliminari dello studio PsaBIO, emerge, quindi, che

- i pazienti dello studio, sottoposti a trattamento con DMARDb, si caratterizzano per un'attività di malattia di grado moderata-severo e per il riscontro di sottotipi sovrapponibili di PsA, prevalentemente malattia poliarticolare

- le comorbilità, soprattutto CV, sono molto comuni

- rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti -TNF, i pazienti trattati con ustekinumab ricorrono a questo farmaco come opzione di terapia biologica di seconda-terza

Tabella 2 Comorbidities in PsA Patients in the PsABio Study at Baseline[a]

Comorbidity, n (%)	All patients (N = 563)	UST (n = 278)	TNFi (n = 285)
Any concurrent comorbidity	349 (62.0)	180 (64.7)	169 (59.3)
Cardiovascular disease/metabolic syndrome[a]	219 (38.9)	113 (40.6)	106 (37.2)
Hypertension	177 (31.4)	92 (33.1)	85 (29.8)
Hyperlipidemia	93 (16.5)	47 (16.9)	46 (16.1)
Angina pectoris	7 (1.2)	3 (1.1)	4 (1.4)
History of myocardial infarction	13 (2.3)	5 (1.8)	8 (2.8)
Congestive heart failure	4 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)
History of stroke or TIA	3 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
Peripheral vascular disease	11 (2.0)	7 (2.5)	4 (1.4)
Type 1 or 2 diabetes	47 (8.3)	23 (8.3)	24 (8.4)
Obesity	152 (30.4)	81 (33.2)	71 (27.7)
GI disease (eg, ulcer, hernia, reflux)	52 (9.2)	27 (9.7)	25 (8.8)
Depression	42 (7.5)	22 (7.9)	20 (7.0)
Asthma bronchiale	38 (6.7)	18 (6.5)	20 (7.0)
Anxiety or panic disorders	23 (4.1)	12 (4.3)	11 (3.9)
Non-alcoholic fatty liver disease	18 (3.2)	11 (4.0)	7 (2.5)
Osteoporosis	17 (3.0)	9 (3.2)	8 (2.8)
History of or current IBD			
Yes	15 (2.7)	8 (2.9)	7 (2.5)
No	534 (95.5)	260 (94.5)	274 (96.5)
Unknown	10 (1.8)	7 (2.5)	3 (1.1)
COPD	12 (2.1)	5 (1.8)	7 (2.5)
Malignancies	10 (1.8)	5 (1.8)	5 (1.8)
GI disease and history of IBD	7 (1.2)	3 (1.1)	4 (1.4)
Visual impairment[b]	6 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.8)
Emphysema	4 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Serious infections	4 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)
Chronic hepatitis	4 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)
Hearing impairment[c]	4 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)
Opportunistic infections	3 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
Neurological disease[d]	3 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.4)
Other	94 (16.7)	48 (17.3)	46 (16.1)

TIA, transient ischemic attack; GI, gastrointestinal; IBD, inflammatory bowel disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.
[a]All values are for patients with available data (eg, percentages shown may have been calculated out of a subset of the total cohort).
[b]Includes cataract, glaucoma, and macular degeneration.
[c]Very hard of hearing, even with hearing aids.
[d]Includes multiple sclerosis, Parkinson's, etc.

linea e in pazienti con maggior coinvolgimento assiale e cutaneo di malattia

Con il completamento della fase di arruolamento dello studio, prevista entro l'estate, continuerà la fase di follow-up per altri 6 mesi, alla fine dei quali verrà effettuata una nuova valutazione di efficacia, sicurezza e persistenza al trattamento assegnato.

Nicola Casella

Bibliografia

Gossec L et al. Biologic DMARDS and psoriatic arthritis in Europe in 2016/2017: Characteristics of patients starting TNF-inhibitors or ustekinumab in the ongoing PsABio Observational Cohort Study.
Smolen JS et al. Ustekinumab and TNF inhibitors in psoriatic arthritis: first follow-up data from a routine case study in 8 European Countries (PSABIO)

Artrite psoriasica, l'esperienza iberica d'impiego real life di ustekimumab

Due abstract presentati al recente congresso EULAR hanno riportato i risultati dell' esperienza spagnola di impiego real life di ustekinumab nel trattamento di pazienti con artrite psoriasica (PsA), evidenziandone l'efficacia (effectiveness) e la sicurezza d'impiego e i fattori in grado di modificare la persistenza al trattamento. (1,2)

Popolazione reclutata

Tutte le analisi sopra citate sono state effettuate su una popolazione di 66 pazienti con diagnosi di PsA: di questi, 63 sono stati trattati con ustekinumab sottocute 45 mg e 3 con ustekimumab 90 mg ogni 12 settimane.

Le variabili considerate per le successive analisi sono state le seguenti: età, sesso di appartenenza, anni di evoluzione, trattamento pregresso con DMARDcs e/o DMARDb, conta articolazioni dolenti e tumefatte, determinazione livelli CRP, presenza di dattilite, onicopatia e psoriasi cutanea.

Sul totale dei pazienti della coorte considerata, 34 (pari al 51,5% sul totale) era di sesso femminile, con un'età media pari a 47,2± 11.3 anni. Quarantanove pazienti (74,2%) si caratterizzavano solo per un coinvolgimento periferico di malattia, prevalentemente in forma poliarticolare, mentre 10 (15,2%) avevano un interessamento di malattia misto. Il resto dei pazienti (10,6%) presentava, invece, un coinvolgimento esclusivamente assiale di malattia.

Il 21% dei pazienti dello studio era affetto anche da dattilite, mentre il 36% era affetto anche da entesite, il 74% anche da psoriasi cutanea e il 42% da onicopatia.

I pazienti dello studio avevano una durata di malattia pari, in media, a 6 ± 7,7 anni ed erano stati precedentemente sottoposti a trattamento, in media con 1.26 ± 1.45 DMARDb.

Il 51,5% dei pazienti era stato sottoposto a terapia di combinazione comprendente ustekinumab in aggiunta ad un DMARD (prevalentemente MTX), mentre il 48,5% era stato trattato con ustekinumab in monoterapia.

Primo abstract: dati di effectiveness (1)
In questo abstract presentato al congresso sono riportati i risultati di una valutazione di efficacia nella pratica clinica reale (effectiveness) di ustekinumab in pazienti con PsA.

Nello specifico, l'effectiveness è stata valutata in base ai criteri di risposta EULAR e al punteggio DAS28 indicativo di ridotta attività di malattia (DAS28 >2,6-3,2) o di remissione clinica (DAS28 <2,6) dopo 6 e dopo 12 mesi di trattamento.

È stata messa a confronto l'effectiveness in 2 situazioni diverse di trattamento: 1) pazienti trattati con ustekinumab in monoterapia vs. pazienti sottoposti a terapia di combinazione; 2) pazienti naive ai DMARDb vs. pazienti sottoposti a trattamento pregresso con uno di questi farmaci.

Dopo 6 e 12 mesi di trattamento, I ricercatori hanno osservato una riduzione statisticamente significativa della conta articolare, come pure dell'indie DAS28 e di quello MASES (che misura l'entesite).

Nello specifico, I tassi di ridotta attività di malattia (espressi mediante punteggio DAS28) sono stati pari, rispettivamente, al 38% a 6 mesi e al 21% dopo 12 mesi di trattamento, mentre quelli di remissione clinica (sempre espressi mediante punteggio DAS28) sono stati pari, rispettivamente, al 21% e al 14% dopo 6 e dopo 12 mesi.

Quando è stata confrontata l'efficacia per sottogruppi di trattamento, I ricercatori hanno rilevato punteggi di risposta EULAR più elevati nei pazienti in terapia di combinazione ustekinumab-DMARD **(fig.1)** e in quelli naive ai DMARDb, sia a 6 che a 12 mesi **(fig.2)**.

Figure 1. EULAR response rates (%) at 6 (p=0.027) and 12 months

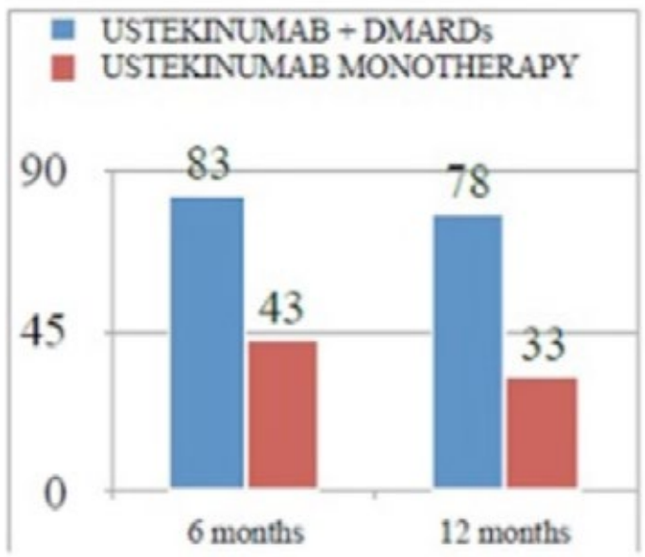
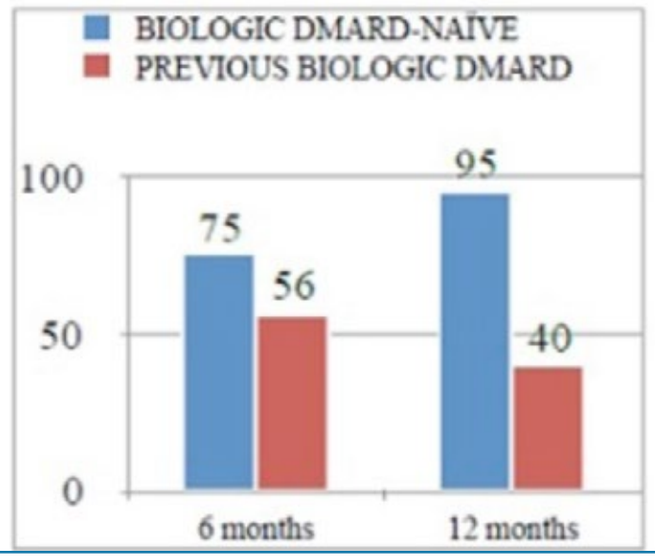


Figure 2. EULAR response rates (%) at 6 y 12 months (p=0.044)



Secondo abstract: dati di persistenza al trattamento

Come è noto, l'aderenza al trattamento (o compliance) indica l'adesione alla terapia e il rispetto delle prescrizioni del medico da parte del paziente, in termini di posologia, tempi e modi di assunzione di un farmaco. La persistenza, invece, è una stima del mantenimento nel tempo di una terapia farmacologica prescritta, essendo una espressione dell'efficacia e della tollerabilità al farmaco . In letteratura è ormai ampiamente documentato che una cattiva compliance o persistenza del trattamento prescritto si associa a problemi di efficacia complessiva della terapia prescritta.

In questo secondo abstract presentato al congresso sono riportati i risultati di una valutazione del tasso di persistenza al trattamento e le ragioni alla base della sospensione di ustekinumab nella pratica clinica reale nella coorte di pazienti con PsA sopra descritta.

A tal scopo, i ricercatori hanno registrato, innanzi tutto, tutti gli eventi avversi (AE) che sono stati causa dell'abbandono del trattamento nei pazienti trattati almeno una volta con ustekinumab. Poi sono state utilizzate le curve di Kaplan-Meier per calcolare la persistenza al trattamento.

Il tasso di persistenza al trattamento con ustekinumab in pazienti naive ai DMARDb è stato messo a confronto con quello relativo a pazienti che erano stati sottoposti a trattamento pregresso con uno di questi farmaci. Analogamente, i ricercatori hanno messo a confronto la persistenza al trattamento con ustekinumab nei pazienti sottoposti a monoterapia rispetto a quelli sottoposti a terapia di combinazione.

Dai risultati è emerso che il tasso di persistenza al trattamento con ustekinumab è stato pari all'85 a 6 mesi e al 74,6% a 12 mesi, rispettivamente.

Mettendo a confronto i sottogruppi, i pazienti naive ai DMARDb si caratterizzavano per tassi di persistenza al trattamento più elevati sia a 6 mesi (91,6% vs. 80,7%) che a 12 mesi (85,1% vs. 66,7%), una differenza statisticamente significativa rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento pregresso con DMARDb (p=0,036).

Anche i pazienti in terapia combinata con DMARDs hanno mostrato tassi di persistenza al trattamento più elevati rispetto a quelli trattati in monoterapia con ustekinumab (90% vs 80%; 78% vs 71,1% a 6 e a 12 mesi rispettivamente), anche se le differenze non hanno raggiunto, questa volta, la significatività statistica.

La principale ragione di abbandono del trattamento con ustekinumab è risultata essere la riduzione di efficacia (14 pazienti; 21,2%), prevalentemente quelli che erano stati sottoposti a trattamento pregresso con DMARDb. Cinque pazienti (7,6%) hanno abbandonato la terapia in ragione dell'insorgenza di AE (2 a cause di recidive di herpes zoster, 1 per decesso da cause oncologiche pregresse e 2 per reazioni al sito di iniezione).

Riassumendo

In conclusione, i dati dell'esperienza iberica di impiego di ustekimumab nella pratica clinica reale suffragano le evidenze di efficacia e di persistenza al trattamento con ustekinumab nel trattamento dei pazienti con PsA, compresi quelli non responder a trattamento pregresso con farmaci anti-TNF.

Pertanto, ustekimumab si configura come un'opzione terapeutica che amplia la platea di intervento farmacologico nella PsA, là dove altri farmaci biologici non sono risultati efficaci, indipendentemente dal trattamento concomitante con DMARDs.

Nicola Casella

Bibliografia

1) Añón Oñate I et al. Efficacy of subcutaneous ustekimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: a single centre-study. EULAR 2018; Abs n. AB0924

2) Perez Albaladejo L et al. Survival at 6 and 12 months of ustekinumab in patiens with psoriatic arthritis in conditions of clinical practice. EULAR 2018; Abs. n. AB0933

LUPUS

- Lupus, safety belimumab ok anche nel lungo termine
- La fatigue nel lupus eritematoso sistemico: il punto su epidemiologia, cause e terapie disponibili
- Lupus, primi risultati incoraggianti in fase 2 per baricitinib
- Lupus, in fase II ustekinumab meglio del placebo nel migliorare i parametri della malattia

Lupus, safety belimumab ok anche nel lungo termine

I pazienti con LES rischiano di incorrere in danni irreversibili in più organi, sia a causa di malattia attiva che di tossicità del farmaco. La gravità e la frequenza del danno aumentano nel tempo e i pazienti che presentano danni hanno mostrato di essere a rischio di accumulare danni aggiuntivi. Se non trattati, ciò può portare a complicanze gravi e persino fatali, in particolare nei pazienti con coinvolgimento di organi vitali: cuore, reni, polmoni o sistema nervoso centrale.

Al congresso annuale della alla European College of Rheumatology (EULAR) in corso ad Amsterdam sono stati presentati i risultati di due nuove analisi che mostrano la bassa progressione del danno d'organo in pazienti con lupus eritematoso sistemico attivo (LES) trattati con belimumab (1,2), oltre ad un sostanziale abbattimento/annullamento degli eventi avversi.

Perchè valutare il danno d'organo

Come unico trattamento biologico approvato per il lupus eritematoso sistemico, belimumab ha dimostrato una riduzione clinicamente significativa dell'attività della malattia negli studi registrativi BLISS di fase III. Valutare il livello di danno d'organo nei pazienti trattati con belimumab aumenta la comprensione dei suoi benefici se usato a lungo termine.

Primo studio

Obiettivi e disegno

Due studi di fase III, BLISS 52 e BLISS 76 (3,4) hanno portato all'approvazione europea di belimumab nel 2011, e 738 pazienti hanno

dato il loro consenso a partecipare ad uno studio di estensione, tuttora in corso, per valutare la safety a lungo termine del farmaco e valutarne anche gli effetti sul danno d'organo, utilizzando un indice ad hoc (indice SDI - Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index).

In questo studio multicentrico, in aperto, a lungo termine, i pazienti erano trattati con belimumab endovena a cadenza mensile, in associazione alla terapia standard del LES. La safety del trattamento è stata valutata ad ogni visita di controllo, mentre il danno d'organo è stato assunto come endpoint di safety, valutato ogni 48 settimane.

Abstract OP0252 – Table 1

Safety results, n[a] (%)	Any time post baseline n=735	Year 0–1 n=735	Year 1–2 n=701	Year 2–3 n=620	Year 3–4 n=514	Year 4–5 n=442	Year 5–6 n=345	Year 6–7 n=219	Year 7–8 n=65	Year 8 + n=6
≥1 AE	706 (96.1)	617 (83.9)	502 (71.6)	441 (71.1)	344 (66.9)	261 (59.0)	181 (52.5)	92 (42.0)	26 (40.0)	3 (50.0)
≥1 AE resulting in treatment discontinuation	69 (9.4)	13 (1.8)	13 (1.9)	20 (3.2)	10 (1.9)	7 (1.6)	5 (1.4)	0	0	0
≥1 serious AE	231 (31.4)	78 (10.6)	58 (8.3)	66 (10.6)	44 (8.6)	27 (6.1)	16 (4.6)	11 (5.0)	1 (1.5)	0
Serious infections/infestations	107 (14.6)	36 (4.9)	24 (3.4)	26 (4.2)	17 (3.3)	14 (3.2)	6 (1.7)	5 (2.3)	1 (1.5)	0
Infections of special interest[b]	95 (12.9)	32 (4.4)	16 (2.3)	20 (3.2)	21 (4.1)	10 (2.3)	11 (3.2)	2 (0.9)	0	0
All malignant neoplasms (except non-melanoma skin cancer)	6 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
Depression/suicide/self-injury	86 (11.7)	40 (5.4)	24 (3.4)	14 (2.3)	14 (2.7)	4 (0.9)	4 (1.2)	4 (1.8)	0	0
Death	11 (1.5)[c]	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0	0	0

Risultati principali

Dai dati disponibili è emerso che, nei pazienti trattati con belimumab fino a 9 anni, l'incidenza di eventi avversi seri è scesa da un valore percentuale totale del 10,6% durante il primo anno di trattamento all'1,5% nel corso del settimo anno, per poi rimanere pari a zero in modo stabile fino al nono (tab.1). Quanto agli altri eventi avversi (incluse infezioni, tumori maligni, depressione, suicidio, autolesionismo e morte), la loro incidenza è rimasta stabile o è diminuita nel tempo.

Con riferimento al danno d'organo, invece, dopo un anno di trattamento, il 94,3% dei pazienti non è andato incontro a nuovo danno d'organo (assenza di variazione del punteggio SDI rispetto al basale), mentre all'ottavo anno la percentuale di pazienti non andata incontro a variazione di questo indice è stata pari all'87,7%, a suggerire il mantenimento sostanziale di efficacia del trattamento nel lungo termine **(fig.1)**.

Secondo studio

Limiti del primo studio e razionale di questa nuova analisi

Lo studio di estensione sopra descritto ha documentato bassi livelli di danno d'organo (misurati mediante indice SDI) in pazienti trattati con belimumab in associazione alla terapia standard per il LES.

Perchè, però, si continua a fare uno studio di safety a lungo termine se non c'è un gruppo di controllo?

A questa obiezione, i ricercatori dello studio di estensione sopra descritto hanno spiegato che "...una delle ragioni è che alcuni farmaci si caratterizzano per un aumento della tossicità nel tempo, come nel caso dei corticosteroidi e della ciclofosfamide, utilizza-

ti nella terapia standard del LES. Altri farmaci utilizzati, invece, hanno effetti collaterali e rischi associati ma si caratterizzano per una safety stabile nel tempo che, spesso, tende addirittura a migliorare a causa di effetto di auto-selezione dei pazienti".

Ciò premesso, si è comunque voluta effettuare un'analisi comparativa del punteggio di propensione (PS), basata sul confronto dei dati raccolti da una raccolta in pool degli studi di estensione a lungo termine BLISS - sia USA che UE - con i dati della Toronto Lupus Cohort (TLC) per 5 anni, al fine di aggiungere (sia pure artificialmente) una coorte di trattamento sottoposta a terapia standard con LES (il gruppo di controllo mancante nello studio di estensione sopra citato) da mettere a confronto con quella dei pazienti sottoposti a trattamento con belimumab (NdR: La PS è un valore composito che consente di confrontare pazienti clinicamente simili).

Risultati principali

Sono stati messi a confronto con il metodo sopra citato i dati a 5 anni relativi a 181 pazienti reclutati negli studi di estensione con belimumab rispetto a quelli 181 pazienti trattati con terapia standard del LES nello studio TLC (gruppo di controllo).

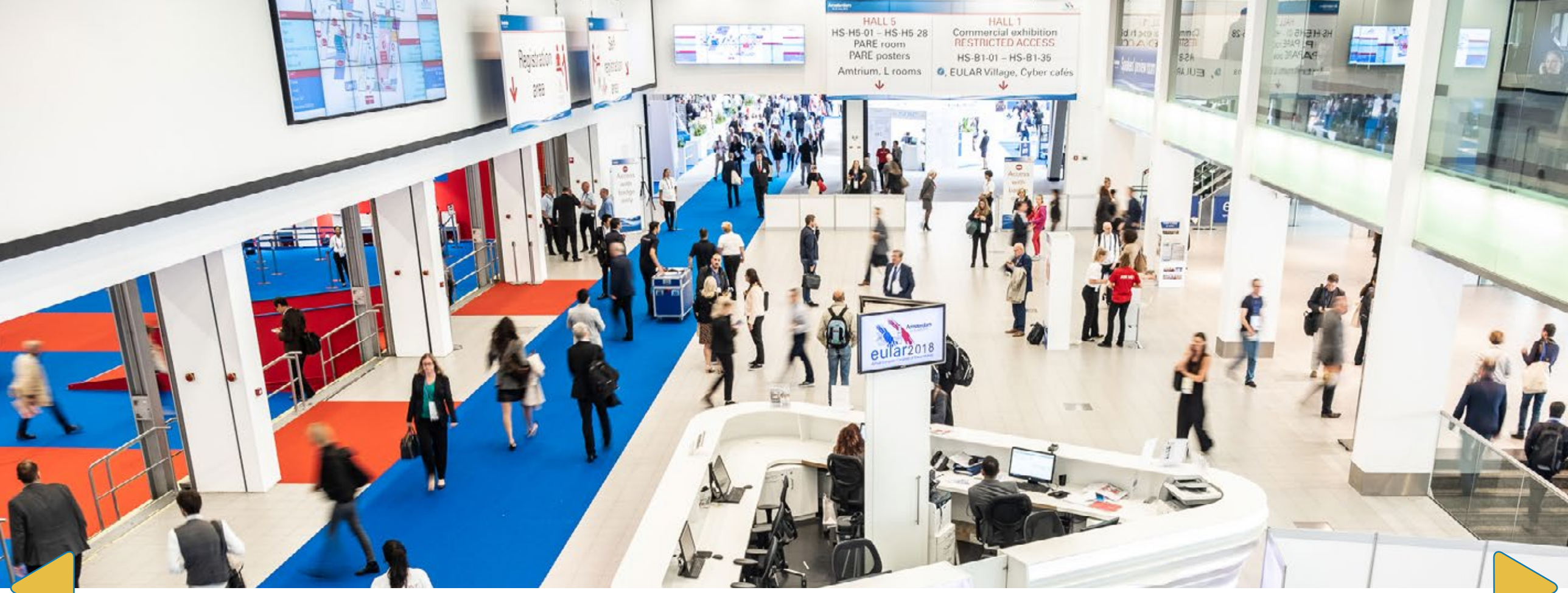
Scorrendo i risultati più importanti, è emerso che la variazione media del punteggio SDI rispetto al basale documentata nel gruppo trattato con belimumab è stata inferiore rispetto a quella osservata nel gruppo sottoposto a terapia standard (0,265 (IC95%= 0,18-0,35) vs 0,718 (IC95%= 0,547-0,889), con un beneficio netto per belimumab (delta SDI= -0,453) rispetto al trattamento standard.

I pazienti trattati con belimumab avevano il 60% delle probabilità in meno di progredire verso un punteggio SDI più alto (per ciascun anno di follow-up considerato dello studio) rispetto ai pazienti sottoposti a terapia standard (HR= 0,397, IC95%=0,275-0,572; p<0,001).

Non solo: un paziente in trattamento con belimumab aveva una probabilità annuale del 3,1% di progredire nel danno d'organo rispetto al 7,5% di probabilità annuale in un pazienti sottoposto a terapia standard per il LES.

Inoltre, la probabilità di sperimentare un incremento di 2 punti dell'indice SDI è risultata 6 volte superiore nel gruppo sottoposto a terapia standard del LES.

Nel complesso, dunque, i risultati di quest'analisi post-hoc dimostrano come il trattamento con belimumab, in associazione alla terapia standard, sia in grado di ridurre e rallentare il tasso di progressione del danno d'organo, come pure la magnitudo di questa progressione rispetto al trattamento con la sola terapia standard.



Take home message

Entrambe le analisi, che hanno utilizzato i dati degli studi di estensione a lungo termine a partire dagli studi cardine del BLISS, hanno mostrato bassi tassi di danni agli organi con il trattamento di GSK.

I dati in pazienti trattati con belimumab forniscono anche ulteriori prove dell'importanza dello stimolatore dei linfociti B (BLyS, un fattore importante nella sopravvivenza delle cellule B) nello sviluppo dei sintomi del LES, compreso il danno d'organo a lungo termine.

Inoltre, la sicurezza a lungo termine osservata in entrambe le analisi è risultata coerente con il profilo di sicurezza di belimumab conosciuto.

Pertanto, i dati presentati al congresso confermano che la safety di questo farmaco è rimasta costante nel tempo e non è risultata associata a nuovi segnali di farmacovigilanza rispetto agli eventi avversi già noti

Nicola Casella

Bibliografia

1) Van Vollenhoven R, et al "Organ damage progression and long-term safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: an extension of pivotal phase 3 BLISS studies" EULAR 2018; abstract OP252.

2) Urowitz M et al. A propensity score-matched (PSM) analysis of organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) from the pooled BLISS Long-Term Extension (LTE) trials versus the Toronto Lupus Cohort (TLC). EULAR 2018; abstract OP254

3) Furie R et al. A phase III, randomized, placebo controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.

4) Gladman D et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erithematosus. Arthritis and Rheumatism 1996; 39(3): 363-369

La fatigue nel lupus eritematoso sistemico: il punto su epidemiologia, cause e terapie disponibili

Chi è affetto da lupus ne conosce assai bene le conseguenze nefaste, aggiuntive alla malattia lupica di per sé: la "fatigue" è quella comorbilità che, per quanto non mortale, si vorrebbe evitare ad ogni costo in quanto condiziona spesso e pesantemente la qualità della vita già non ottimale dei pazienti affetti da questa malattia cronica autoimminitaria.

Ma che cosa è esattamente la "fatigue"? Quali sono i fattori che la scatenano e sui quali eventualmente intervenire? Esistono terapie disponibili?

Di seguito una succinta disamina delle conoscenze sull'argomento, coadiuvati in questo da un'intervista ai nostri microfoni, in occasione dell'ultimo congresso EULAR, alla prof.ssa Marta Mosca (Associato di Reumatologia a Pisa).

Cosa è la fatigue?

Rappresenta uno dei sintomi primari riferiti da un paziente su due affetto da lupus eritematoso sistemico (LES).

Per quanto non esista un consenso chiaro sulla definizione di "fatigue", Piper e coll individuano in questa condizione "una stanchezza fisica insolita, anomala o estrema che è sproporzionata o non associata allo svolgimento di attività fisica o a particolari sforzi".

Prof.ssa Marta Mosca

Come contrastare la fatigue, un insieme di sintomi che impatta sulla vita delle persone con lupus

GUARDA IL VIDEO

In realtà le cose sono ancora più complesse: "La fatigue – spiega la prof.ssa Mosca – oltre a fattori squisitamente fisici, si accompagna anche difficoltà di organizzarsi mentalmente per partire a svolgere una determinata attività".

La "fatigue", come ben sa il paziente lupuco che la sperimenta, si associa ad riduzione della qualità della vita, aumento del rischio di improduttività lavorativa (se non addirittura causa di perdita del posto di lavoro) e aumento dei costi sanitari sostenuti per le conseguenze di questa condizione.

Fattori associati alla fatigue

Non esiste una causa definita di "fatigue" ma sono stati identificati numerosi fattori associati a questa condizione.

Innanzitutto, si osserva spesso una riduzione della capacità aerobica dei pazienti con LES rispetto ai controlli sani; alcuni studi hanno mostrato un miglioramento di alcuni outcome di salute – compresa la riduzione della "fatigue" - dall'incremento dell'attività fisica.

Nella popolazione con LES, poi, la prevalenza dell'obesità (BMI> 30 kg/m2) è significativa, e si associa ad un peggioramento della depressione e della "fatigue".

Alcuni studi hanno documentato l'esistenza di una relazione bidirezionale tra la "fatigue" e una cattiva qualità del sonno, con le coorti di pazienti con LES che sperimenta, generalmente, un numero maggiore di disturbi da risveglio o un sonno non ristoratore.

La depressione risulta molto spesso associata con la "fatigue"

e i disturbi d'ansia o dell'umore nei pazienti con LES rispetto ai controlli sani. Esiste, inoltre, una correlazione positiva tra l'intensità del dolore percepito e la "fatigue" nella popolazione di pazienti con LES.

Non sembrano esservi associazioni significative tra l'impiego di steroidi o FANS e la severità della "fatigue", mentre fibromialgia, anemia e attività di malattia lupica possono influenzare negativamente la "fatigue" nel LES.

Trattamento farmacologico e non della "fatigue" associata a LES

Nel corso degli anni, sono state studiate diverse opportunità terapeutiche per migliorare la "fatigue" associata al LES: tra le misure non farmacologiche abbiamo l'adozione di una dieta a basso introito calorico, la psicoterapia se ci sono problemi legati all'umore, il ricorso a gruppi di supporto pazienti per migliorare l'autostima e la consapevolezza del proprio stato di malattia, il ricorso all'attività fisica (qualunque essa sia), l'agopuntura per ridurre sia il dolore che la "fatigue".

A livello farmacologico, invece, sono stati condotti alcuni studi clinici sull'impiego di belimumab oppure di vitamina D3, con alcuni risultati positivi.

Belimumab, farmaco approvato per il trattamento del lupus, è un regolatore che controlla la sopravvivenza dei linfociti implicati nella potente reazione autoimmune, che dà origine alle diverse lesioni ad organi e tessuti della malattia.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. placebo, condotto in pazienti trattati con belimumab, ha valutato la "fatigue" come endpoint secondario mediante utilizzo di una scala validata (FACIT= the Functional Assessment of Chronic Il-

lness Therapy Fatigue), mentre 2 studi clinici randomizzati a 52 e a 76 settimane hanno documentato un miglioramento significativo della "fatigue" in pazienti trattati con belimumab rispetto al placebo.

Quanto alla vitamina D, i cui livelli deficitari, documentati nella popolazione con LES, sono risultati correlati ad una maggior severità della "fatigue", uno studio osservazionale ha dimostrato come la supplementazione orale in pazienti con LES e bassi livelli di 25(OH)D migliori questo parametro, quantificato mediante punteggio su scala VAS.

Ad ogni paziente il suo trattamento

"Fermo restando che la prima cosa da fare di fronte ad un paziente lupico con "fatigue" è di far emergere questa problematica – spiega la prof.ssa Mosca – lo step consequenziale è quello di capire le motivazioni alla base della sua insorgenza".

"Ciò – continua la prof.ssa Mosca – è un punto cruciale in quanto non esiste una sola terapia della "fatigue". Pertanto, se ci troviamo di fronte a lupus attivo, ha senso utilizzare farmaci rivelatisi efficaci nel trattamento del lupus – come ad esempio belimumab – che, nel controllare l'attività di malattia, controllano anche quella quota di "fatigue" che ad essa può essere attribuita".

"In presenza, invece, di malattia attiva associata, ad esempio, a stato depressivo o a cattiva qualità del sonno, sarà opportuno considerare anche il ricorso ad opzioni di trattamento valide per le condizioni accessorie sopra citate".

Prospettive future

La "fatigue" rappresenta, purtroppo, la comorbilità primaria di più frequente riscontro nei pazienti con LES. Si impone, pertanto, la necessità di migliorare nel prossimo futuro la misurazione della "fatigue" nei trial clinici per offrire soluzioni terapeutiche valide anche per contrastare questo problema che colpisce un paziente su 2 affetto da LES.

Non va trascurata, inoltre, la costante interazione esistente tra i diversi fattori che potrebbero contribuire alla "fatigue" sperimentata dai pazienti con LES – cattiva qualità del sonno, depressione, ansia, disturbi dell'umore, inattività fisica, obesità, insufficienza/deficit franco di vitamina D, altre comorbilità confondenti: contrastare la sola attività di malattia potrebbe non bastare!

Da ultimo, si impone la necessità di migliorare la ricerca nelle aree di intervento farmacologico e non farmacologico della "fatigue" associata al LES, allo scopo di ottimizzare, ed eventualmente ampliare, le opzioni di trattamento disponibili.

Nicola Casella

Bibliografia di riferimento

Piper BF. Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness. PA, USA: WB Saunders; 1993. pp. 279–302

Ahn GE et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Int J Clin Rheumtol. 2012 Apr 1; 7(2): 217–227.

Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2005;32(5):811–819. [PubMed]

Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, Phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721–731. [PubMed] Large study looking at a new drug for treatment of SLE.

Van Vollenhoven R, Zamani O, Wallace DJ. Belimumab, a Blys-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study. 2010 (Abstract OP 0068). Large study looking at a new drug for treatment of SLE.

Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity, and damage. Arthritis Care Res. 2010;62(8):1160–1165. [PubMed]

Lupus, primi risultati incoraggianti in fase 2 per baricitinib

Sono stati presentati ad Amsterdam, in occasione del congresso EULAR, i primi dati incoraggianti di un trial di Fase 2 sull'impiego di baricitinib nel LES dai quali è emerso che la sua somministrazione al dosaggio di 4 mg (ma non a quello di 2 mg), in aggiunta alla terapia standard, si associa a miglioramenti clinici significativi.

Se confermati, tali risultati amplierebbero l'armamentario terapeutico a disposizione nel LES

Razionale e disegno dello studio

Il trattamento del lupus eritematoso sistemico si basa attualmente sull'utilizzo di farmaci anti-infiammatori non specifici e farmaci immunosoppressori. Tale approccio terapeutico, però, risulta efficace per una quota non trascurabile di pazienti, associandosi a molti effetti collaterali indesiderati.

Baricitinib, un farmaco da poco approvato anche in Italia nel trattamento delle forme moderate-gravi dell'artrite reumatoide (AR), agisce direttamente sugli enzimi JAK1 e JAK2 modulando l'effetto delle citochine JAK-dipendenti. Le citochine JAK-dipendenti sono implicate nella patogenesi di diverse patologie infiammatorie e autoimmuni e ciò sembra suggerire che gli inibitori dei JAK possano essere utili nel trattamento di un'ampia gamma di condizioni infiammatorie. In caso di alterata regolazione dell'attività di specifici enzimi JAK si può infatti sviluppare un processo infiammatorio e un'attivazione anomala del sistema immunitario.

I farmaci biologici attualmente disponibili per il trattamento del LES hanno come target terapeutico le cellule B che sono responsabili della produzione di autoanticorpi che sono caratteristici della malattia. È stato ipotizzato, però, che baricitinib potrebbe avere un ruolo terapeutico anche nel LES in quanto il suo meccanismo d'azione consiste nel bloccare il pathway dell'interferone e diversi sistemi di citochine potenzialmente rilevanti nel LES, come IL-2, IL-12 e IL-23.

Per testare la validità di questa ipotesi è stato allestito lo studio di fase 2 presentato al congresso, un trial multicentrico che ha reclutato 314 pazienti con LES attivo e positività agli anticorpi anti-nucleari o a quelli anti-dsDNA e con un punteggio SLEDAI di attività di malattia uguale o superiore a 4. Questi avevano un'età media di 44 anni, erano in maggioranza di sesso femminile e di etnia Caucasica e con una "anzianità di malattia" di quasi 10 anni. Il punteggio iniziale SLEDAI di attività di malattia era compreso tra 8 e 9, insieme ad una conta di articolazioni dolenti e tumefatte pari, rispettivamente, a 8 e 6.

I partecipanti allo studio, tutti già sottoposti a terapia di background comprendente CS, antimalarici e immunosoppressori, sono stati randomizzati a trattamento con placebo (n=105), baricitinib 2 mg (n=105) o baricitinib 4 mg (n=104) in monosomministrazione giornaliera.

L'endpoint primario era rappresentato dalla risoluzione dell'artrite o dei rash, misurata mediante indice SLEDAI-2k a 24 settimane. Dei 314 partecipanti allo studio assegnati ad uno dei 3

trattamenti sopra menzionati, hanno completato il ciclo di terapia, rispettivamente, il 79%, l'82% e l'83%.

Trattamento con baricitinib efficace solo al dosaggio maggiore

Considerando l'endpoint primario a 24 settimane, questo è stato raggiunto dal 67,3% dei pazienti trattati con baricitinib al dosaggio maggiore (4 mg) rispetto al 53,3% dei pazienti afferenti al gruppo placebo, con una differenza percentuale statisticamente significativa (16,8%; p<0,05).

In aggiunta, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una riduzione delle recidive, uno stato di ridotta attività di malattia e una variazione della conta delle articolazioni rispetto al basale, è migliorata anch'essa nei pazienti trattati con 4 mg baricitinib rispetto al placebo.

"Ciò non è avvenuto, invece, per il dosaggio di baricitinib 2 mg, e il confronto tra le risposte SRI-4, un indice che incorpora i criteri provenienti da 3 indici validati (l'indice SLEDAI, il Physician Global Assessment e il BILAG 2004). riconosciuto dalle autorità sanitarie come misura surrogata dell'efficacia del trattamento, espressione di un miglioramento significativo a livello clinico dell'attività di malattia nel lupus. La risposta SRI-4 è stata raggiunta dal 64% dei pazienti trattati con baricitinib 4 mg a 24 settimane, rispetto al 48% dei pazienti del gruppo placebo e dal 51% di quelli trattati con baricitinib a 2 mg".

Considerando la conta delle articolazioni dolenti, la riduzione percentuale di questo parametro è stata pari al 6,86% nel gruppo trattato con baricitinib al dosaggio di 4 mg e al 5,59% nel gruppo placebo (p<0,05), mentre per quelle tumefatte la riduzione percentuale è stata pari, rispettivamente, all'1,31% e allo 0,56%. Modesti, invece, il miglioramento dell'astenia con il

nuovo trattamento, come pure modeste sono state le variazioni di alcuni parametri laboratoristici a seguito dell'impiego di baricitinib (livelli piastrinici e di lipidi), in linea con quanto già osservato in termini di sicurezza e tollerabilità del trattamento.

Il parere degli esperti

Nella conferenza stampa di presentazione dei risultati del lavoro, il prof. Dorner (Charitè University Hospital, Berlino), che ha presieduto la commissione EULAR di selezione degli abstract accettati al congresso, ha descritto i risultati dello studio molto promettenti per il dosaggio più elevato di baricitinib di 4 mg (attualmente approvato solo a livello UE), sottolineando come la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare siano stati motivo di restrizione, nell'approvazione FDA USA, all'impiego del farmaco a questo dosaggio (negli USA baricitinb è stato autorizzato al solo dosaggio di 2 mg): "Il riscontro di un solo caso di trombosi venosa profonda nello studio è davvero confortante, rispetto a previsioni più pessimistiche in tal senso".

"Tali risultati – hanno aggiunto i ricercatori – suffragano il prosieguo degli studi sull'impiego di baricitinib 4 mg come possibile opzione terapeutica per i pazienti con LES".

Nicola Casella

Bibliografia

Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib in systemic lupus erythematosus (SLE): results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0019.

Lupus, in fase II ustekinumab meglio del placebo nel migliorare i parametri della malattia

I pazienti con lupus eritematoso sistemico attivo (LES), sottoposti al trattamento con l'anticorpo monoclonale ustekinumab, hanno riportato miglioramenti significativi di diversi parametri della malattia rispetto al placebo dopo 24 settimane.

Sono i risultati di uno studio di Fase II presentato all'Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018) che si è tenuto ad Amsterdam.

Già approvato nel trattamento della malattia psoriasica (psoriasi e artrite psoriasica) nonché del morbo di Crohn, ustekinumab ha come bersaglio terapeutico due citochine (IL-12 e IL-23), legandosi alla subunità p40 condivisa da entrambe.

Il razionale d'impiego nel LES è stato suggerito da osservazioni già presenti in letteratura secondo le quali entrambe le citochine sembrano avere un ruolo nella malattia: nello specifico, IL-12 attraverso lo sviluppo delle cellule TH1 e l'attivazione delle cellule citotossiche T, mentre IL-23 attraverso l'espansione patogenetica delle cellule TH17, che si ritiene giochino un ruolo chiave nell'infiammazione tissutale.

Lo studio sul LES sistemico attivo

Ronald van Vollenhoven, dell'Amsterdam Rheumatology and Immunology Center ARC, Amsterdam, Paesi Bassi, e colleghi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di ustekinumab in 102 pazienti con LES attivo, randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere il trattamento con il farmaco (n=60) o il placebo (n=42).

Alla settimana zero è stato somministrato ustekinumab per infusione endovenosa ~6 mg/kg o placebo. Poi, ogni 8 settimane, una dose di 90 mg di ustekinumab o placebo per via sottocutanea. Tutti i pazienti hanno continuato a ricevere le cure standard.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che otteneva una risposta al SRI-4 (SLE responder index-4) alla settimana 24. Gli endpoint secondari erano i cambiamenti rispetto al basale nella risposta SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000), PGA (Physician's Global Assessment of Disease Activity) e BICLA (BILAG-based Combined Lupus Assessment). Le analisi aggiuntive degli endpoint pre-specificati includevano nessun peggioramento BILAG (British Isles Lupus Assessment Group A) (definiti come nessun nuovo BILAG A e ≤ 1 nuovo BILAG B) e le riacutizzazioni BILAG (≥ 1 nuovo BILAG A o ≥ 2 nuovo BILAG B).

Ustekinumab meglio del placebo

I risultati hanno mostrato che il 60% dei pazienti del gruppo ustekinumab ha raggiunto una risposta SRI-4 alla settimana 24, pari a circa il doppio di quella dei pazienti trattati con placebo (31%, p=0,005). I pazienti trattati con il farmaco hanno avuto un maggiore cambiamento mediano dal basale nel SLEDAI-2K e PGA rispetto al placebo.

Quando la risposta è stata valutata utilizzando il BICLA, non c'era differenza tra i due gruppi di trattamento: 35,0% per i pazienti con ustekinumab rispetto a 33,3% per i pazienti con placebo (p=0,994).

Tuttavia, nel gruppo ustekinumab un numero maggiore di pazienti non aveva un peggioramento del BILAG, e il rischio di una nuova riacutizzazione BILAG era significativamente più basso rispetto al placebo (p=0,0078).

Nel complesso, dopo 24 settimane di trattamento, il farmaco ha dimostrato miglioramenti significativi rispetto al placebo in diversi parametri della malattia, tra cui marcatori muscoloscheletrici, mucocutanei, immunologici e riacutizzazioni.

Il profilo di sicurezza complessivo del farmaco è risultato sovrapponibile al placebo.

Almeno 1 evento avverso è stato riportato dal 78% dei pazienti trattati con ustekinumab e dal 67% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Sono stati riportati avversi gravi rispettivamente dall'8,3% e dal 9,5% dei pazienti. Non sono stati segnalati decessi.

Bibliografia

van Vollenhoven R et al. FRI0303 Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2, randomised placebo-controlled study. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:689.
Leggi

Prof.ssa Angela Tincania

Lupus: le regole da seguire per portare a termine una gravidanza senza rischi

GUARDA IL VIDEO

GOTTA

- Gotta, canakinumab dimezza il rischio in pazienti post-infartuati
- Gotta e nefropatia, allopurinolo è efficace?
- Gotta e demenza senile: relazione accertata

Gotta, canakinumab dimezza il rischio in pazienti post-infartuati

Il trattamento con canakinumab riduce il rischio du recidive di gotta in pazienti con aterosclerosi, stando ai risultati di un'analisi post-hoc dei dati del trila CANTOS (the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) sull'impiego dell'inibitore di IL-1, presentata nel corso dell'ultimo congresso EULAR ad Amsterdam che apre nuove prospettive nel trattamento di questa condizione.

Razionale dello studio: perchè è importante IL-1 beta nella gotta?

L'uricemia rappresenta un marker di rischio valido tanto per la gotta quanto per le malattie CV, anche se i dati relativi all'efficacia dei trattamenti farmacologici disponibili per ridurre la gotta estesi anche alla riduzione del rischio CV sono, ad oggi, piuttosto limitati. Peraltro non è ancora chiaro se tali effetti postulati ed avanzati dai risultati di alcuni studi siano, poi, effettivamente mediati dai livelli di acido urico nel sangue.

È paraltro noto in letteratura come l'infiammazione legata alla gotta dipenda dal rilascio di IL-1 beta da parte di diverse tipologie cellulari e come questa citochina rappresenti anche un mediatore importante di insorgenza di eventi CV acuti.

Di qui l'idea di esaminare la relazione esistente tra l'uricemia, canakinumab e i tassi di incidenza di gotta e di eventi CV nello studio CANTOS, un trial in doppio cieco, controllato vs. placebo, sull'inibizione di IL-1 beta il cui obiettivo principale era stato quello di valutare i benefici CV di canakinumab e, per estensione, la validità dell'ipotesi dell'infiammazione nell'etiopatogenesi delle malattie CV.

La presenza nel trial di dati relatici alle diagnosi di gotta e dei relativi attacchi ha reso possibile implementare un'analisi secondaria dei dati disponibili.

Disegno dello studio

Il trial CANTOS aveva reclutato 10.061 pazienti che avevano avuto precedentemente un infarto del miocardio e i cui livelli di CRP erano uguali o superiori a 2 mg/L.

Questi avevano un'età mediana pari a 61 anni, un valore mediano del BMI pari a 29,8 kg/m2 , e un valore mediano dell'uricemia pari 6,1 mg/dL. Inoltre, 3 pazienti su 4 erano di sesso maschile.

L'uricemia era considerata nella norma per valori al di sotto dei 6,9 mg/dL; elevata per valori compresi tra 6,9 e 8,9 mg/dL e molto elevata per valori >9 mg/dL.

I pazienti erano stati randomizzati al trattamento con placebo o canakinumab alle dosi di 50, 150 o 300 mg sottocute a cadenza trimestrale. Sia l'uricemia che i livelli di CRP erano stati misurati con la stessa cadenza temporale nel corso del primo anno e, successivamente, a cadenza annuale.

I tassi di gotta e di eventi CV maggiori (infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione e morte CV) sono stati messi a con-

Abstract OP0014 – Table 1. Gout risk by treatment assignment, stratified by baseline serum urate

		Placebo			Canakinumab (all dosages)			
		N	Events	Rate (95% CI)	N	Events	Rate (95% CI)	HR (95% CI)
Gout events								
SUA	<6.9 mg/dl	2326	24	0.28 (0.18–0.41)	4614	19	0.11 (0.07–0.17)	0.40 (0.22–0.73)
	6.9–8.9 mg/dl	831	41	1.36 (1.00–1.85)	1684	41	0.65 (0.48–0.89)	0.48 (0.31–0.74)
	³9 mg/dl	186	34	5.94 (4.25–8.32)	418	36	2.55 (1.84–3.54)	0.45 (0.28–0.72)

fronto previa stratificazione dei dati in base ai livelli iniziali di uricemia e al trattamento assegnato dalla randomizzazione.

Risultati principali

Nel corso dei 5 anni di follow.up, i tassi di gotta e di eventi avversi CV sono aumentati nel gruppo placebo, indipendentemente dai livelli di uricemia di partenza. Nello specifico i tassi di gotta sono stati pari, rispettivamente, a 0,28, 1,36 e 5,94 per 100 persone anno mentre quelli di eventi CV sono stati pari, rispettivamente, a 4,1, 5,3 e 5,6 per 100 persone anno, in base alla presenza di livelli uricemici nella norma, elevati o molto elevati.

Nei gruppi trattati con canakinumab, invece, è stata documentata una riduzione del rischio di gotta del 50-60%, con differenze minime in base alla dose utilizzata di farmaco (tab.1). Non solo: questa riduzione del rischio di gotta nei pazienti trattati con l'inibitore di IL-1beta è stata osservata sempre, indipendentemente dall'uricemia di partenza, e non è stata accompagnata da riduzione dei livelli di acido urico nel sangue (come è invece avvenuto per i livelli di CRP), a suggerire l'esistenza di un meccanismo d'azione diverso dai farmaci ipouricemizzanti correntemente utilizzati nella gotta.

Riassumendo

I risultati di CANTOS confermano che l'uricemia è un marker di rischio sia di gotta che di eventi CV e dimostrano che l'inibizione di IL-1beta è efficace nel prevenire entrambe le condizioni sopra citate. L'analisi post-hoc ha dimostrato, però, che canakinumab non ha effetti sull'uricemia di per sé. Di qui il suggerimento ad approfondire l'argomento con nuovi studi al riguardo, tenendo conto anche delle considerazioni farmacoeconomiche di costo-efficacia da fare adottando farmaci per la gotta con meccanismi d'azione alternativi all'abbassamento dell'uricemia.

Nicola Casella

Bibliografia

Solomon D, et al "Serum urate, gout, and cardiovascular disease in a randomized controlled trial of canakinumab: a CANTOS secondary analysis" EULAR 2018; abstract OP0014.

Gotta e nefropatia, allopurinolo è efficace?

Gli inibitori di xantina-ossidasi (allopurinolo e febuxostat) sono farmaci la cui efficacia nella gotta, in virtu della loro azione ipouricemizzante, è ormai acclarata.

Nel corso degli ultimi anni, però, si sono sollevati anche dubbi in merito alla loro efficacia nel trattare l'iperuricemia nei pazienti affetti da nefropatia cronica.

Di questo si è dibattuto nell'ultimo congresso EULAR nel corso di una relazione tenuta dalla prof.ssa Dalbeth (University of Auckland, Nuova Zelanda) che ha passato in rassegna il tema dell'impiego di allopurinolo e febuxostat nella nefropatia cronica.

I legami tra iperuricemia e nefropatia cronica sono del tipo causa-effetto?

La prof.ssa Dalbeth ha ricordato come l'iperuricemia sia associata alla nefropatia e alla progressione di malattia. Tuttavia, la prof.ssa Dalbeth ha aggiunto che, ad oggi, non è ancora stato chiaramente stabilito se livelli elevati di acido urico nel sangue rappresentino un fattore causa nella progressione di malattia renale, o un semplice marker di questo evento.

“Con il declino della funzione renale – ha affermato la prof.ssa Dalbeth – si osserva spesso un incremento dell'uricemia in quanto i tubuli renali rappresentano uno dei principali meccanismi per la regolazione dei livelli di acido urico nel sangue”.

Alcuni studi hanno fornito alcune evidenze del fatto che gli inibitori di xantina-ossidasi, in primis allopurinolo, sono in grado di ridurre il rischio di progressione della nefropatia cronica nella popolazione generale. Tuttavia, questi studi, purtroppo, erano di piccole dimensioni, avevano utilizzato dosi differenti di inibitori di xantina-ossidasi e si caratterizzavano per un'ampia variabilità dei livelli basali di acido urico nel sangue.

La prof.ssa Dalbeth non ha peraltro escluso, a tal riguardo, che l'effetto osservato con allopurinolo possa essere dovuto ad un altro meccanismo d'azione ancillare del farmaco, piuttosto che all'effetto ipouricemizzante per il quale è utilizzato nella gotta.

D'altro canto è anche noto che i pazienti gottosi si caratterizzano per un rischio più elevato di nefropatia cronica. Alcuni studi osservazionali hanno suggerito che trattare la gotta con farmaci come allopurinolo si associa anche ad una riduzione del rischio di nefropatia cronica o a progressione di malattia.

Anche in questo caso, però, la prof.ssa Dalbeth non ha escluso la possibilità che quanto osservato possa essere un effetto indiretto del trattamento con gli inibitori di xantina-ossidasi.

“Spesso accade che, quando il paziente sente di avere la gotta ben controllata, non necessita di altri farmaci come i FANS, di cui è nota la nefrotossicità. È possibile ipotizzare, pertanto, che la sospensione del trattamento con FANS, giustificata da un miglior controllo raggiunto della gotta, rappresenti il vero fattore alla base del beneficio osservato sulla funzione renale”.

Quali accorgimenti posologici adottare nell'impiego di allopurinolo?

Gli inibitori di xantina-ossidasi rappresentano i farmaci ipouricemizzanti di maggior impiego, pur essendo associati ad alcuni effetti collaterali. In particolare, allopurinolo è associato ad una

reazione di ipersensitività rara ma comunque molto seria e le persone affette da nefropatia cronica sono a maggior rischio di ipersensitività.

Il vecchio approccio alla correzione della posologia di allopurinolo nei pazienti con gotta e nefropatia cronica consisteva nell'utilizzare dosaggi molto bassi di farmaco a lungo termine per limitare il rischio di insorgenza di reazioni di ipersensitività.

Tuttavia è emerso che il ricorso a dosaggi molto bassi si è rivelato necessario solo all'inizio della terapia.

"Una volta che i pazienti sono stati stabilizzati e mantengono la tollerabilità ad allopurinolo, si può considerare sicuro un approccio di trattamento che si basa su una graduale titolazione verso l'alto della posologia fino a raggiungere un target di uricemia pari a 0,36 mmol/L – o anche più basso in presenza di tofi".

Riassumendo

Alla luce delle conoscenze attuale, non è ancora chiaro se gli effetti benefici degli inibitori di xantina-ossidasi, in termini di riduzioni del rischio di nefropatia cronica, sia ascrivibile al meccanismo d'azione principale di questi farmaci, ovvero il controllo dell'iperuricemia, o ad altri meccanismi.

Quello che, però, allo stato attuale, appare chiaro, è che il trattamento T2T con allopurinolo rappresenta un'opzione terapeutica sicura ed efficace per ridurre l'iperuricemia anche nei pazienti nefropatici.

Nicola Casella

Bibliografia

Dalbeth N. The use of XO inhibitors in CKD – PROs and CONs. EULAR 2018; Abs SP0168

Gotta e demenza senile: relazione accertata

Uno studio presentato nel corso del congresso EULAR ad Amsterdam suggerisce l'esistenza di un'associazione tra la gotta e il rischio di demenza nell'anziano, smentendo osservazioni precedentemente pubblicate in letteratura di un ruolo protettivo cerebrale dell'iperuricemia.

Un'associazione con risultati finora discordanti in letteratura

Lo studio presentato al congresso sull'associazione tra gotta e demenza non rappresenta una novità assoluta.

In letteratura, infatti, esistono studi contrastanti al riguardo: la maggior parte degli studi osservazionali finora pubblicati, inclusi gli studi di popolazione, ha effettivamente mostrato come l'iperuricemia fosse associata ad un maggior rischio di demenza, mentre un piccolo corpo di studi ha dimostrato l'esatto contrario.

La protezione cerebrale documentata nei pazienti con iperuricemia era stata spiegata con l'ipotesi che l'acido urico, rappresentando più del 50% della capacità antiossidante del plasma, potrebbe proteggere contro lo sviluppo o la progressione di malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson, proteggendo i nostri neuroni, almeno apparentemente, da un eccessivo stress ossidativo.

D'altro canto, la recente pubblicazione di un ampio studio francese di popolazione, condotto in soggetti anziani (>65 anni) ha dimostrato come l'iperuricemia sia associata ad un maggior rischio di demenza e a variazioni dei processi di invecchiamento cerebrale, documentati mediante imaging.

Nel tentativo di dirimere la questione, e quindi determinare se i pazienti anziani con gotta fossero effettivamente a maggior rischio di demenza, i ricercatori hanno condotto uno studio osservazionale di coorte che si è avvalso del 5% dei dati di erogazione di prestazioni sanitarie nell'ambito del programma di assistenza sanitaria USA Medicare.

I ricercatori si sono serviti di modelli di analisi di Cox multivariabili per valutare l'associazione tra gotta e demenza, corretti per alcuni fattori confondenti potenziali (età, etnia, sesso di apparenenza, comorbilità e farmaci comunemente utilizzati per malattie cardiache (statine, beta-bloccanti, diuretici, ACE-inibitori) e per la gotta (allopurinolo e febuxostat).

Legame gotta-demenza confermato nei pazienti più anziani

In questo modo, i ricercatori hanno identificato 65.324 pazienti con insorgenza di demenza su una coorte di 1,23 milioni di beneficiari del programma di assistenza sanitaria Medicare.

Dai risultati è emerso un tasso di incidenza grezzo di demenza nei pazienti gottosi pari a 17,9 per 1.000 persone-anno rispetto a 10,9 per quelli non affetti da gotta.

Dopo aggiustamenti dell'analisi di Cox per i fattori confondenti sopra menzionati, i ricercatori hanno osservato che la gotta era associata in modo indipendente ad un hazard ratio di incidenza di demenza più elevato rispetto ai soggetti non gottosi (HR = 1,17; IC95%= 1,13-1,21).

Non solo: i pazienti più anziani hanno avuto un hazard ratio di demenza da 3,3 a 6,3 volte più elevato rispetto ai pazienti gottosi di età compresa tra i 65 e i 74 anni. Questi erano in prevalenza di sesso femminile, di etnia Afro-americana o con un numero più elevato di comorbilità.

L'influenza delle comorbilità sull'associazione: analisi per sottogruppi

L'analisi per sottogruppi ha effettivamente indicato un incremento statisticamente significativo (dal 20% al 57%; p<0,0001) del rischio di demenza in pazienti gottosi non affetti da comorbilità chiave (coronaropatia, iperlipidemia, malattia CV, diabete o ipertensione). Tale aumento, però, non era rilevabile nei pazienti affetti da ciascuna di queste comorbilità, eccezion fatta per i pazienti con coronaropatia **(tab.1)**.

Riassumendo

Lo studio ha dimostrato l'esistenza di un'associazione indipendente tra la gotta e le demenza, che si quantifica in un incremento del rischio di demenza compreso tra il 17% e il 20%. Sono ora necessari nuovi studi che approfondiscano i meccanismi alla base di questa associazione.

Nicola Casella

Bibliografia

Singh JA, Cleveland JD. Gout and dementia in the elderly: A medicare claims study. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0182

Abstract OP0182 – Table 1. Association of gout with incident dementia, in pre-defined subgroups of presence/absence of CAD, hyperlipidemia, CVD, diabetes or hypertension

	Multivariable-adjusted (Model 1)		Multivariable-adjusted (Model 1)	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
	No CAD		**CAD**	
Gout	**1.20 (1.15–1.25)**	**<0.0001**	**1.07 (1.01–1.14)**	**0.032**
	No Hyperlipidemia		**Hyperlipidemia**	
Gout	**1.33 (1.27–1.40)**	**<0.0001**	1.02 (0.97, 1.07)	0.56
	No CVD		**CVD**	
Gout	**1.23 (1.18–1.28)**	**<0.0001**	0.97 (0.90–1.05)	0.46
	No Diabetes		**Diabetes**	
Gout	**1.24 (1.19–1.29)**	**<0.0001**	1.04 (0.98–1.10)	0.23
	No Hypertension		Hypertension	
Gout	**1.57 (1.46–1.68)**	**<0.0001**	1.01 (0.97–1.05)	0.76

SPONDILOARTRITE

- Spondiloartrite assiale e bassa densità minerale ossea: quale ruolo per la vitamina D?
- Spondilite anchilosante, l'aggiunta di FANS alla terapia con anti-TNF riduce la progressione radiografica a 2 e 4 anni

Spondiloartrite assiale e bassa densità minerale ossea: quale ruolo per la vitamina D?

In pazienti con spondiloartrite assiale (axSpA), bassi livelli di densità minerale ossea (DMO) a livello del collo femorale sono associati con l'attività di malattia e con una condizione di insufficienza vitaminica D, mentre le fratture vertebrali sono associate con i livelli di CRP e bassi livelli di DMO a livello femorale. Queste le conclusioni principali di uno studio presentato nel corso del Congresso annuale EULAR 2018, tenutosi ad Amsterdam, il primo, stando alle conoscenze attuali, ad aver dimostrato l'esistenza di un'associazione tra i livelli circolanti di 25(OH)D e le fratture vertebrali in pazienti affetti da spondiloartrite, come pure la prima documentazione in letteratura di un'associazione tra l'attività di malattia, misurata mediante indice ASDAS (Ankylosing Spondilytis Disease Activity Score) e bassi valori di DMO a livello del collo femorale.

Razionale e obiettivi dello studio

Sia l'osteoporosi (OP) che le fratture vertebrali rappresentano delle comorbilità di comune riscontro nei pazienti con axSpA, con effetti deleteri sulla funzione fisica di questi pazienti. Per valutare la relazione esistente tra l'attività di malattia, il danno radiografico, la DMO, i livelli di vitamina D e l'incidenza di fratture vertebrali in pazienti affetti da axSpA, i ricercatori hanno allestito uno studio cross-sectional, reclutando 206 pazienti (62 donne e 144 uomini): l'86% del campione di pazienti era affetto da spondilite anchilosante (AS), mentre il 14% era affetto da nr-axSpA e il 42% presentava anche coinvolgimento periferico di malattia.

I pazienti dello studio avevano un'età media di 52 anni e, nelle condizioni iniziale, mostravano un'attività di malattia media pari a 3,6 (indice BASDAI), mentre i valori ASDAS-C (associati a CRP e a VES) erano pari, rispettivamente, a 2,2 e a 2,5.

Risultati principali

Riduzione della DMO a livello della colonna lombare e del collo femorale

Mediante esame DEXA, i ricercatori hanno documentato una ridotta DMO a livello della colonna lombare, rispettivamente, nel 25,7% (z-score) e nel 28,9% (T-score) dei pazienti e una ridotta DMO a livello del collo femorale, rispettivamente, nel 45,2% (z-score) e nel 28,9% (T-score) dei pazienti.

(NdR: Lo z-score indica di quanto il valore densitometrico in esame si differenzia da quello di una popolazione sana di riferimento composta da soggetti dello stesso sesso e della stessa età del soggetto in esame. Il T-score, invece, valutando di quanto il valore in esame si differenzia da quello del campione di riferimento (soggetti sani dello stesso sesso e di età pari a 25-30 anni, ossia esaminati nel momento in cui si raggiunge il picco di massa ossea).

Quanto alle fratture morfometriche vertebrali, queste sono state documentate nel 34% dei pazienti.

Fattori associati a riduzione DMO

Passando alle analisi bivariate, la VES, il punteggio ASDAS-C associato a VES, l'età, l'appartenenza al sesso maschile, il ri-

scontro di livelli ridotti di 25(OH)D circolante e il punteggio di progressione radiograficìa di malattia mSASSS (the modified Stroke Ankylosing Spondylitis Spine Score) sono risultati associati con bassi livelli di DMO a livello del collo femorale.

Dopo analisi statistica per valutare le relazioni intercorrenti tra le variabili sopra citate, è emerso che più della metà dei pazienti (59,7%) con ax-SpA aveva una ridotta DMO a livello del collo femorale, mentre più di un terzo (34%) era andato incontro a frattura vertebrale.

L'attività di malattia è risultata associata ad una ridotta DMO a livello del collo femorale, ad una maggior incidenza di fratture vertebrali da fragilità ossea, e ad una maggior insufficienza vitaminica D.

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori si sono detti sorpresi del fatto che la prevalenza di fratture vertebrali e della condizione di ridotta DMO a livello del collo femorale fossero maggiori rispetto alle attese.

“Ciò – continuano – dovrebbe indurci a prendere in seria considerazione la perdita di massa ossea come una delle comorbilità maggiori da tenere sotto controllo nella pratica clinica anche nei pazienti giovani. (...) Anche in questi ultimi, infatti, come in quelli con esordio di malattia, dovremmo valutare l'esclusione della presenza di ridotta DMO o di fratture vertebrali”.

A tal scopo, concludono, dovendo scegliere tra i due siti anatomici sui quali effettuare la valutazione densitometrica, il ricorso alla DEXA a livello del collo femorale si configura come più utile ai fini prognostici rispetto alla DEXA lombare.

Infine, last but not least, più l'attività di malattia è controllata, minore sarà la prevalenza di fratture vertebrali e di OP.

Nicola Casella

Bibliografia

Romera-Lopez C et al. Osteoporosis and vertebral fractures are associated with disease activity and radiographic damage in patients with axial spondyloarthritis. EULAR 2018; Abstract OP0065

Spondilite anchilosante, l'aggiunta di FANS alla terapia con anti-TNF riduce la progressione radiografica a 2 e 4 anni

Nei pazienti con spondilite anchilosante (SA) in terapia con inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi), l'aggiunta di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) ha un effetto sinergico nel rallentamento della progressione radiografica, con l'effetto maggiore in quanti usano sia i FANS che l'inibitore TNF ad alte dosi. Celecoxib sembra conferire il maggior beneficio nella riduzione della progressione.

Sono i risultati di uno studio presentato all'Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018) che si è tenuto ad Amsterdam.

«I nostri risultati suggeriscono che l'uso di inibitori del TNF e FANS, in particolare celecoxib, hanno un effetto sinergico per rallentare la progressione radiografica nei pazienti con SA, in particolare alle dosi più elevate», ha detto l'autrice dello studio Lianne Gensler, dell'Università della California, a San Francisco. «Questo è il primo studio che ha valutato se gli effetti sono comparabili tra i diversi FANS».

«La progressione radiografica ha un impatto importante sulla mobilità dei pazienti, oltre a influire sul loro benessere generale e sulla vita quotidiana», ha affermato Robert Landewé, presidente del comitato del programma scientifico dell'EULAR. «Accogliamo con favore questi risultati che supportano un potenziale effetto modificante della malattia in pazienti con spondilite anchilosante che assumono terapie attuali».

Spondilite anchilosante

È una malattia infiammatoria cronica che può essere classificata come malattia assiale o non assiale (periferica), in base a quali articolazioni del corpo sono interessate. Nel tempo, le articolazioni possono danneggiarsi, un processo denominato progressione radiografica o strutturale.

I FANS sono la terapia di prima linea per i pazienti con SA. Se i pazienti hanno una scarsa risposta, controindicazioni o intolleranza ai FANS, possono essere somministrati inibitori del TNF (TNFi).

L'attuale approccio terapeutico è basato sul sollievo sintomatico, tuttavia ci sono anche evidenze che i FANS, se assunti in modo continuo, possono rallentare la progressione radiografica. Le prove dell'impatto degli inibitori del TNF sulla progressione radiografica non sono chiare, nonostante la loro buona efficacia clinica. Molti pazienti interrompono l'uso di FANS quando vengono trattati con gli anti-TNF, a causa del buon controllo dei sintomi, pertanto esistono dati molto limitati sull'impatto della terapia combinata.

Lo studio prospettico

I ricercatori hanno analizzato i dati di 519 pazienti con spondilite anchilosante con almeno quattro anni di follow-up clinico e radiografico, dati che provenivano da una vasta coorte prospettica chiamata PSOAS (Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis).

L'età media dei partecipanti era di 41,4 anni, il 75% erano uomini e la durata media dei sintomi era di 17 anni.

All'inizio dello studio il 66% dei pazienti assumeva FANS. Una metà aveva un punteggio dello Spondyloarthritis International Society NSAID intake inferiore a 50, e metà un punteggio di 50 o superiore. Un totale del 46% dei pazienti usava TNFi al basale.

I pazienti sono stati sottoposti a radiografie al basale e ogni 2 anni. I dati clinici e farmacologici sono stati raccolti ogni 6 mesi.

La progressione radiografica è stata misurata utilizzando lo Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score modificato (mSASSS). L'analisi è stata aggiustata per sesso, razza/etnia, istruzione, durata dei sintomi, anno di iscrizione, numero di anni di trattamento con TNFi, durata dei sintomi all'inizio della terapia con anti-TNF, mSASSS al basale, ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein), abitudine al fumo e visite perse.

Sinergia tra TNFi e FANS, specialmente celecoxib

Nei pazienti che assumevano TNFi, l'aggiunta della terapia con FANS era associata a una minore progressione radiografica in maniera dose-dipendente dopo quattro anni. La differenza media nel mSASSS tra l'uso o meno di TNFi a quattro anni, senza l'uso di FANS è stata di 0,50 ($p=0,38$), con basse dosi di FANS -1,24 ($p<0,001$) e con FANS ad alte dosi -3,31 ($p<0,001$).

«Non siamo stati sorpresi dal fatto che il TNFi da solo fosse associato una riduzione della progressione a 4 anni, ma non a 2», ha affermato la Gensler. «La nostra esperienza clinica rispecchia questo risultato, e in precedenza avevamo pubblicato un'associazione trasversale che ha mostrato che ci voleva più tempo per vedere questo impatto rispetto ai 2 anni rilevati da studi precedenti».

«Tuttavia, gli effetti dei FANS sulla progressione radiografica erano controversi, per via uno studio precoce con celecoxib che mostrava un beneficio con una dose continua (invece che su richiesta), e uno studio più recente con diclofenac senza alcun beneficio», ha aggiunto.

Quando sono stati esaminati gli effetti dei diversi tipi di FANS, celecoxib in combinazione con l'uso di TNFi è stato associato con la maggiore riduzione della progressione radiografica, un risultato significativo sia a due che a quattro anni. La differenza media nel mSASSS tra TNFi e nessun TNFi utilizzato per celecoxib era -3,98 (p<0,001) e -4,69 (p<0,001) rispettivamente a due e quattro anni.

«Questi dati suggeriscono che non tutti i FANS sono uguali e che i farmaci che usiamo potrebbero non agire da soli», ha affermato la Gensler. «Nonostante questo, quando mi siederò di fronte a un paziente, lo tratterò prima di tutto basandomi sui sintomi e sull'attività della malattia, anche se forse sceglierò di essere più selettiva sui FANS, se è giustificato e fattibile».

I prossimi passi per la ricerca includono uno studio controllato randomizzato che combina TNFi e diversi FANS o dosi differenti.

Davide Cavaleri

Bibliografia

Gensler L et al. OP0198 Combined effects of tumour necrosis factor inhibitors and nsaids on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:148.
Leggi

VARIE

- I FANS hanno un ruolo nel determinare il rischio cardiovascolare dei pazienti con artrosi
- Sindrome di Sjögren, leniolisib orale fallisce nel migliorare la sintomatologia e provoca molte reazioni cutanee
- Osteoartrosi del ginocchio, l'acido zoledronico non ha effetti sul dolore e sulla lesione del midollo osseo dopo due anni
- Sclerosi sistemica diffusa cutanea, dati promettenti in Fase 2 per lenabasum
- Carenza di sonno, depressione, dolore cronico e muscolo-scheletrico: dall'EULAR due studi ne mostrano il collegamento
- Artriti infiammatorie, uso di oppioidi contro il dolore già un anno prima della diagnosi
- Lombalgia acuta, quali fattori influenzano l'efficacia dei FANS?

I FANS hanno un ruolo nel determinare il rischio cardiovascolare dei pazienti con artrosi

Oltre due terzi dell'aumento del rischio cardiovascolare associato all'osteoartrosi è legato all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). È quanto emerge dai risultati di uno studio canadese presentato all'Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018) che si è tenuto ad Amsterdam.

«L'esame del rischio cardiovascolare tra gli individui con osteoartrosi è un'importante area di ricerca, dato che non si sa molto su questa associazione, nonostante l'osteoartrosi sia la malattia reumatica più comune, con un'alta prevalenza tra gli anziani», ha detto il professor **Thomas Dörner**, presidente del comitato di selezione degli abstracts all'EULAR. «Questo studio è importante perché fornisce nuove informazioni sul potenziale ruolo causale dei FANS nelle complicanze cardiovascolari osservate tra le persone affette da osteoartrosi».

Recenti ricerche suggeriscono che l'artrosi è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (CVD). Questa associazione è complicata dal fatto che i FANS, che rappresentano un fattore di rischio provato per lo sviluppo di CVD, sono utilizzati molto spesso per il trattamento della malattia, scrivono gli autori dello studio. È stato ipotizzato che l'utilizzo dei FANS sia tra i principali responsabili dello sviluppo della malattia CVD in questi pazienti, ma è una correlazione che deve ancora essere studiata.

Uno studio sulla popolazione canadese

I ricercatori hanno utilizzato i dati di una coorte basata sulla popolazione di 720.055 canadesi per confrontare 7.743 pazienti con osteoartrosi con 23.229 controlli senza osteoartrosi, in un rapporto di 1:3.

L'outcome primario era il rischio di sviluppare CVD, quelli secondari erano la presenza di cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia e ictus.

È stata utilizzata un'analisi statistica che ha adeguato i risultati in base all'età, al sesso, allo stato socioeconomico, all'indice di massa corporea e a diverse condizioni notoriamente associate alla CVD, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipertensione, diabete, colesterolo alto, e punteggi di comorbidità Charlson-Romano.

I risultati dello studio hanno evidenziato che le persone affette da osteoartrosi hanno un rischio del 23% superiore di sviluppare CVD. Per l'insufficienza cardiaca congestizia, la cardiopatia ischemica e l'ictus, l'aumento del rischio è stato rispettivamente del 42%, 17% e 14%.

Gli sperimentatori hanno quindi calcolato che il 68% dell'impatto totale dell'osteoartrosi sul rischio di malattia cardiovascolare è dovuto all'uso di FANS. La percentuale di aumento del rischio dovuto ai FANS nell'insufficienza cardiaca congestizia è risultata del 45%, e di oltre il 90% rispettivamente per cardiopatia ischemica e ictus.

«Per quanto ne sappiamo questo è il primo studio longitudinale che ha valutato il ruolo di mediazione dell'utilizzo di FANS nel

rapporto tra osteoartrosi e CVD in un grande campione basato sulla popolazione», ha detto l'autore dello studio Aslam Anis, dell'Università della Columbia Britannica, in Canada.

«I nostri risultati indicano che l'artrosi rappresenta un rischio indipendente per la CVD, e suggeriscono che una contributo sostanziale all'aumento del rischio sia dovuto all'uso di FANS. È un dato molto importante dal momento che i FANS sono tra i farmaci più comunemente usati per gestire il dolore in questi pazienti».

Davide Cavaleri

Bibliografia

Atiquzzaman M et al. OP0190 The role of nsaids in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:144.
Leggi

Sindrome di Sjögren, leniolisib orale fallisce nel migliorare la sintomatologia e provoca molte reazioni cutanee

Nei pazienti con sindrome di Sjögren, il trattamento con leniolisib, un inibitore orale selettivo della fosfoinositide 3-chinasi δ (PI3Kδ), non ci sono stati miglioramenti sintomatici. Oltre la metà dei soggetti trattati ha inoltre manifestato eruzioni cutanee, in un caso anche gravi. I risultati di un piccolo studio sono stati presentati al congresso EULAR che si è tenuto ad Amsterdam.

Una malattia rara autoimmunitaria

La sindrome di Sjögren è una malattia infiammatoria cronica di natura autoimmune che colpisce centinaia di migliaia di persone nel mondo, per l'80-90% di sesso femminile.

È caratterizzata da progressiva infiltrazione linfoide e alterazione della funzione secretoria delle ghiandole esocrine (salivari, lacrimali) con notevoli disturbi di bocca secca (xerostomia) e occhio secco (xeroftalmia).

La malattia può danneggiare organi vitali e presentare una sintomatologia con livelli di intensità variabile

Al momento non esiste una terapia specifica risolutiva. Il trattamento di base prevede l'utilizzo di prodotti sostitutivi delle iposecrezioni ghiandolari (salivari e oculari) per dare sollievo, e nell'utilizzo di farmaci antinfiammatori e immunosoppressori. Viene considerata una malattia rara perché purtroppo è spesso sottodiagnosticata, e non se ne conosce la causa.

Leniolisib e la PI3Kδ

La ricerca sulla patogenesi della sindrome di Sjögren sembra avere identificato un ruolo sostanziale per la chinasi intracellulare PI3Kδ nella formazione e nel mantenimento dei centri germinali nei tessuti ghiandolari infiammati, ha spiegato l'autore principale dello studio Thomas Dörner, dell'ospedale universitario Charité di Berlino.

Questa chinasi è importante anche per l'attivazione delle cellule B e la presentazione dell'antigene, per la produzione di autoanticorpi e l'attivazione delle cellule T.

Ha anche effetti critici a valle, come inibire la fosforilazione dell'AkT (anche chiamata protein chinasi B, PKB), necessaria per la sopravvivenza delle cellule immunitarie.

Sviluppato da Novartis, leniolisib (CDZ173) è un composto orale che inibisce selettivamente la PI3Kδ. Negli animali il farmaco blocca le funzioni delle cellule B PI3Kδ-dipendenti e interrompe la formazione del centro germinale in cui vengono prodotti gli autoanticorpi, supportando la logica di una terapia mirata a questa chinasi per contrastare la malattia.

In un precedente studio su volontari sani, leniolisib ha mostrato buone proprietà farmacocinetiche e ha dimostrato effetti sull'AkT fosforilato nelle cellule B stimolate ex vivo.

Nessun miglioramento con leniolisib

Il trial clinico, in doppio cieco e controllato con placebo, ha coinvolto 30 pazienti con sindrome di Sjögren, perlopiù donne, che hanno ricevuto leniolisib alla dose di 70 mg due volte al giorno o placebo per tre mesi.

Le curve di risposta per l'attività patologica nei pazienti randomizzati a leniolisib 70 mg due volte al giorno e in quelli che ricevevano placebo non si differenziavano alla settimana 12, e gli intervalli di confidenza erano sovrapposti, come ha riferito Dörner.

Il profilo generale di sicurezza e tollerabilità di leniolisib era accettabile, ma appariva meno favorevole rispetto al placebo. Più della metà dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento attivo ha sviluppato eruzioni cutanee, che in caso è stata grave al punto di necessitare del ricovero in ospedale.

In merito all'efficacia, nel gruppo leniolisib c'è stato un leggero miglioramento, non significativo, nei punteggi ESSPRI (EULAR Sjogren Syndrome Patient Reported Index) a favore del farmaco. Altri lievi miglioramenti, ma non significativi, nella secchezza, nel dolore e nella fatigue, nelle componenti mentali e fisiche del Short Form-36 Health Assessment Questionnaire e nella funzione della ghiandola lacrimale.

L'analisi degli effetti biologici del composto ha tuttavia confermato l'azione del farmaco sul bersaglio, con diminuzioni nella fosforilazione della AkT nelle cellule B nel gruppo trattato. C'è stata anche una significativa diminuzione dei livelli sierici della chemochina CXCL13, che svolge un ruolo chiave nel mantenimento del centro germinale e una frequenza ridotta delle cellule follicolari T helper-simili circolanti.

L'autore ha ipotizzato che nella malattia potrebbero essere coinvolte anomalie funzionali che non hanno dimostrato di essere

suscettibili alle terapie. «E in termini di funzione ghiandolare, non abbiamo visto miglioramenti anche con alte dosi di corticosteroidi, che considero un intervento di riferimento».

«Inoltre, probabilmente non siamo abbastanza pazienti e abbiamo bisogno di un trattamento più lungo», ha concluso.

Davide Cavaleri

Bibliografia

Dörner T et al. A randomized, double-blind study to assess the safety, tolerability and preliminary efficacy of leniolisib (cdz173) in patients with primary sjögren's syndrome. European Congress of Rheumatology EULAR 2018; abstract OP250.
Leggi

Osteoartrosi del ginocchio, l'acido zoledronico non ha effetti sul dolore e sulla lesione del midollo osseo dopo due anni

Nei pazienti con osteoartrosi del ginocchio, un'infusione annuale per due anni di acido zoledronico non ha ridotto in modo significativo il dolore al ginocchio o la dimensione della lesione del midollo osseo. Il farmaco può tuttavia avere un beneficio sintomatico nella malattia di grado più lieve.

Sono i risultati di uno studio presentato all'Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2018) che si è tenuto ad Amsterdam.

L'artrosi è una condizione comune che rende le articolazioni rigide e doloranti, soprattutto al mattino. Una delle cause è l'assottigliamento della cartilagine all'interno articolare, che porta allo sfregamento delle ossa le une contro le altre. Gonfiore e dolore articolari sono sintomi frequenti. È il più comune di tutti i diversi tipi di artrite e in genere diventa più comune con l'avanzare dell'età.

«L'osteoartrosi colpisce attualmente oltre 40 milioni di europei e ha un impatto sociale significativo sui malati e sul carico economico sui sistemi sanitari, una condizione destinata a crescere in una popolazione che invecchia rapidamente», ha affermato il professor Thomas Dörner, presidente della Commissione di selezione degli abstracts dell'EULAR. «Le opzioni di trattamento efficaci per la malattia sono molto limitate, e le lesioni del midollo osseo rimangono un importante bersaglio terapeutico».

Risultati promettenti da uno studio pilota, precedentemente condotto in 59 adulti, avevano mostrato che una singola infusione di acido zoledronico aveva ridotto per sei mesi il dolore al ginocchio e le dimensione delle BML nell'imaging con risonanza magnetica (MRI). I risultati presentati al congresso provengono da uno studio progettato per valutare se questi miglioramenti potevano essere confermati in una coorte più ampia nell'arco temporale di due anni.

Inoltre esiste un potenziale teorico per l'impiego di acido zoledronico e altri bifosfonati per preservare la struttura articolare, attraverso i loro effetti sul riassorbimento osseo.

Lo studio allargato

Lo studio ZAP2 (The Zoledronic Acid for Osteoarthritis Knee Pain) è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di due anni. Sono stati arruolati 223 pazienti di almeno 50 anni di età, che presentavano dolore al ginocchio significativo (VAS, Scala Analogica Visiva ≥40 mm) e BML al ginocchio con rilevamento MRI. I pazienti con osteoartrosi grave, definita dall'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) come avente un restringimento dello spazio articolare di grado 3, sono stati esclusi.

L'età media dei partecipanti era 62 anni e il 52% erano donne. I punteggi basali WOMAC (Western Ontario and McMasters

Universities Osteoarthritis Index) per dolore e funzione erano rispettivamente di 200/500 e 657/1700. Il punteggio medio del dolore VAS era 51/100 e la dimensione mediana della BML era 489,6 mm2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un'infusione endovenosa di 5 mg di acido zoledronico in 100 mL di soluzione fisiologica, o salina come placebo, una volta all'anno per due anni.

Dopo 24 mesi non sono stati registrati cambiamenti significativi nel dolore al ginocchio tra il gruppo acido zoledronico e il gruppo placebo. I punteggio del dolore WOMAC erano rispettivamente -37,5 vs -11,7 (p=0,205), i punteggi del dolore VAS -11,5 vs -16,8 (p=0,17), i punteggi di funzione WOMAC erano -134,9 vs -159,2 (p=0,65) e le dimensioni della BML -33,5 mm2 vs -11,7 mm2 (p=0,68).

«Siamo delusi dal fatto che il nostro studio non abbia replicato i risultati positivi dello studio pilota iniziale» ha affermato l'autore dello studio Graeme Jones, del Menzies Institute for Medical Research di Hobart, Australia. «L'acido zoledronico potrebbe però avere un ruolo nell'alleviare i sintomi dei pazienti con artrosi lieve».

Infatti in una serie di analisi pre-specificate hanno dimostrato che, nei pazienti senza osteoartrosi radiografica (joint space narrowing (JSN) di grado 0), il farmaco è stato costantemente più efficace del placebo sulle variazioni del dolore WOMAC (-88,3 vs -42,6, p=0,21), dolore VAS (-21,8 vs -8,3, p=0,11), funzione WOMAC (-296,9 vs -78,5, p=0,06) e dimensione della BML (-67,4 vs 98,2, p=0,14).

Gli eventi avversi erano più frequenti nel gruppo trattato, principalmente sintomi simil-influenzali, dolore muscolo-scheletrico e rigidità.

Davide Cavaleri

Bibliografia

Cai G et al. OP0016 A multicentre randomised controlled trial of zoledronic acid for osteoarthritis of the knee with bone marrow lesions. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:57-58.
Leggi

Sclerosi sistemica diffusa cutanea, dati promettenti in Fase 2 per lenabasum

Lenabasum, agonista selettivo del recettore dei cannabinoidi di tipo 2, ha mantenuto efficacia e sicurezza in pazienti con sclerosi sistemica diffusa cutanea (dcSSc) nella fase di estensione in aperto di un trial di Fase II sul suo impiego. Queste le conclusioni di uno studio presentato nel corso della prima giornata di lavori del congresso EULAR, in corso ad Amsterdam.

Che cosa è la sclerosi sistemica?

La SSc è una malattia autoimmunitaria rara ma molto grave che colpisce quasi 30 persone per milione ogni anno. È responsabile dell'ispessimento e della tumefazione della cute, come pure di dolore articolare, problemi digestivi, malattia polmonare e, in alcuni casi, anche problemi a carico del sistema cardiaco e renale.

La forma diffusa cutanea è ancora più rara, colpendo una persona su 4 affetta da sclerosi, ed è legata a danno precoce degli organi interni, come pure a ispessimento doloroso della cute che peggiora molto velocemente. Solo la metà delle persone con diagnosi di dcSSc ha un'aspettativa di vita dai 10 anni in su.

La terapia farmacologica della dcSSc è molto limitata, e prevede in qualche caso l'impiego di farmaci immunosuppressori (steroidi orali, micofenolato, MTX e ciclofosfamide), utilizzati per controllare l'attività di malattia. La loro efficacia, peraltro, è limitata e gravata da effetti collaterali di non poco conto, come le infezioni.

Che cosa è Lenabasum?

Lenabasum è un agonista selettivo del recettore dei cannabinoidi di tipo 2, che attiva la risoluzione delle risposte del sistema immunitario innato nell'uomo e riduce l'infiammazione e la fibrosi in modelli animali di Ssc. Il farmaco sperimentale è una piccola molecola sintetica, non immuno-soppressiva, da assumere per via orale, messa a punto da Corbus Pharmaceuticals Holdings, una compagnia biofarmaceutica focalizzata sullo sviluppo e la commercializzazione di nuovi agenti terapeutici per il trattamento di malattie rare, croniche e di affezioni serie di natura infiammatoria e fibrotica.

La sicurezza e tollerabilità di lenabasum è stata documentata nella dsSSc in un trial clinico di fase 2, Lo stesso studio ha dimostrato che le variazioni osservate di espressione genica erano consistenti con gli effetti biologici di lenabasum su pathway rilevanti per la Ssc.

Quali sono stati i risultati di efficacia nella fase in aperto dello studio di fase 2 sull'impiego di lenabasum nella dcSSc?

Trentasei pazienti che avevano completato lo studio di fase 2 sopra citato sono stati reclutati in una fase di estensione in aperto del trial, che prevedeva l'assunzione di lenabasum al dosaggio di 20 mg bis die.

I risultati hanno suggerito un miglioramento di alcuni outcome di efficacia misurati sia all'inizio del trial (fase in doppio cieco) che nella fase di estensione in aperto. Nello specifico, nei 25 pazienti che hanno completato un anno nella fase di estensione in aperto, il miglioramento medio dall'inizio del trial ha visto un incremento percentuale del punteggio ACR CRISS (Indice di risposta combinato per la sclerosi sistemica) del 56%.

I ricercatori hanno anche osservato una riduzione del punteggio cutaneo modificato di Rodnan (punteggio ecografico utile per valutare coinvolgimento cutaneo), dell'indice di disabilità (HAQ-DI), del punteggio PGA (valutazione globale del paziente fatta dal medico) e del punteggio al questionario 5-D Itch (utile per la valutazione del prurito) pari, rispettivamente, a 8,6, 0,14, 0,9 e 2,3 punti.

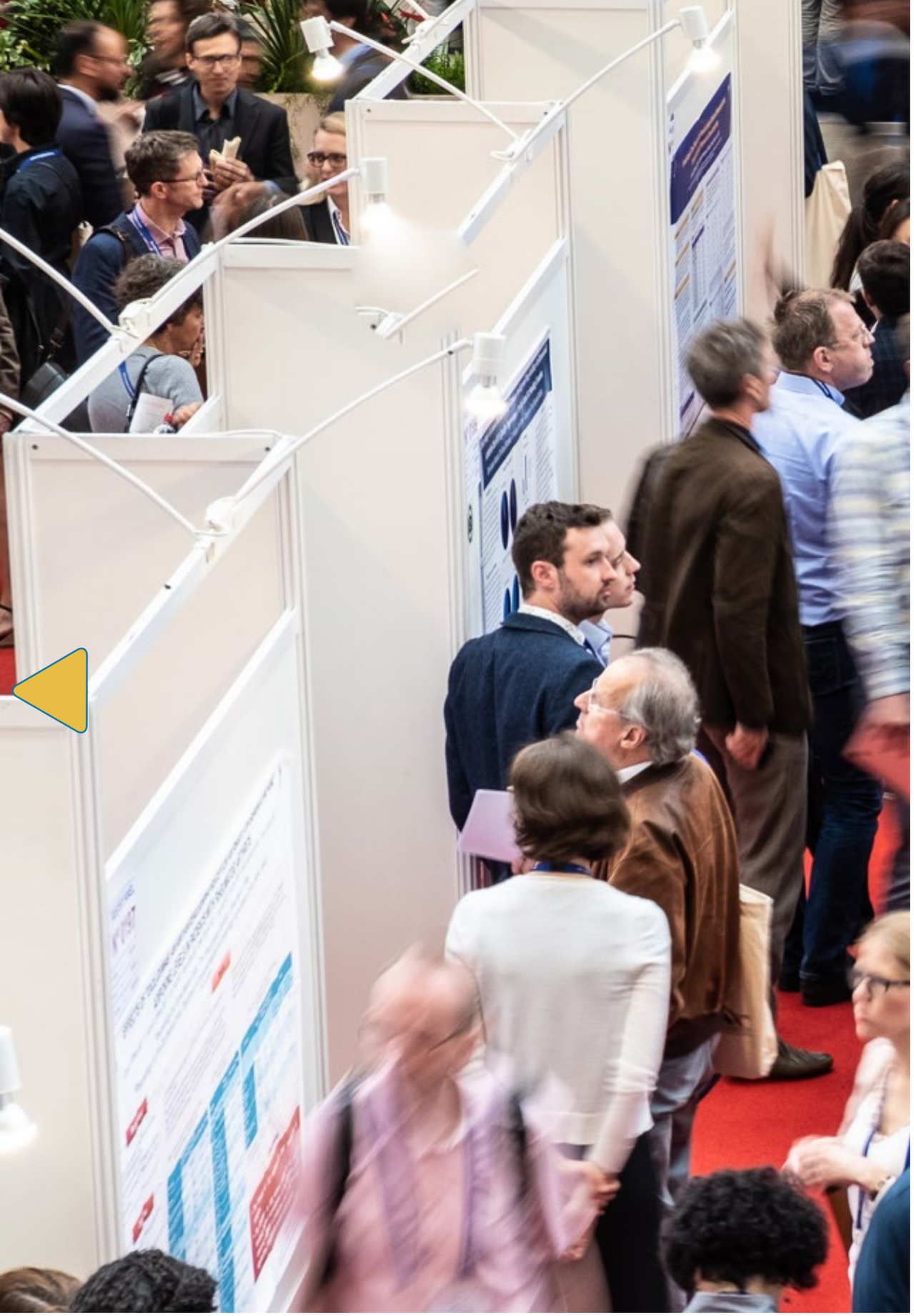
Inoltre, la FVC predetta percentuale è risultata stabile sin dall'inizio dello studio, con uno scarto medio pari allo 0,4%.

La durata media del trattamento nella fase di estensione in aperto è stata pari a 45 settimane, con 19 pazienti che hanno completato 60 settimane di trattamento.

Quali sono stati i dati di safety?

Tre pazienti hanno interrotto la partecipazione al trial (due per eventi avversi e il terzo per il ritiro del consenso a partecipare allo studio).

Sono stati registrati eventi avversi in 33 pazienti su 36 nella fase di estensione dello studio, anche se solo 7 ascrivibili all'impiego di lenabasum (nessuno dei quali di entità severa).



In totale, un paziente ha sperimentato un evento avverso potenzialmente letale, 3 hanno sperimentato un evento avverso serio, 21 un evento avverso di entità moderata e 8 di entità lieve.

Un paziente è andato incontro a crisi renale, andando incontro a due eventi avversi severi e ad uno potenzialmente letale (non legati a impiego farmaco).

Gli eventi avversi di più frequente riscontro sono stati rappresentati, in ordine decrescente, da infezioni a carico del tratto respiratorio superiore (22%), infezioni a carico del tratto urinario (14%), diarrea (11%), ulcere cutanee (11%) e vertigini (8%).

Quali sono le implicazioni future?

Nel commentare i risultati, i ricercatori si sono detti fiduciosi che i dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità, osservati anche nella fase in aperto dello studio di fase 2 condotto in pazienti con dcSSc, possano essere presto confermati in fase 3 su un numero più ampio di pazienti, al fine di suffragare un possibile ruolo del farmaco come nuova opzione terapeutica per il trattamento di questa condizione. Lo studio di fase 3 è appena partito e i risultati sono attesi per la prima metà del 2020.

Nicola Casella

Bibliografia

Spiera R et al. Safety and efficacy of lenabasum (JBT-101) in diffuse cutaneous systemic sclerosis subjects treated for one year in an open-label extension of trial JBT101-SSC-001. EULAR 2018; Amsterdam: Abstact OP0006.

Spiera RF et al. A phase 2 study of safety and efficacy of anabasum (JBT 101), a cannabinoid receptor type 2 agonist, in diffuse cutaneous systemic sclerosis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017;69(suppl 10).

Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenabasum in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (RESOLVE-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03398837.

Carenza di sonno, depressione, dolore cronico e muscolo-scheletrico: dall'EULAR due studi ne mostrano il collegamento

I risultati di due studi presentati all'Annual European Congress of Rheumatology **(EULAR 2018)** forniscono una panoramica del ruolo del sonno nel dolore cronico. Il primo studio dimostra un ruolo predittivo dei problemi del sonno sul dolore cronico e il secondo fornisce una visione approfondita del dolore cronico e del sonno negli adolescenti.

"La relazione tra dolore e sonno è complessa, poiché le conseguenze dei disturbi del sonno possono influenzare la percezione del dolore e, a sua volta, il dolore può interferire con la qualità del sonno", ha affermato il professor Robert Landewé, presidente del comitato del programma scientifico, EULAR. "Questo è il motivo per cui questi studi sono importanti poiché aiutano a chiarire il ruolo del sonno nel dolore cronico e lo evidenziano come un fattore di rischio potenzialmente modificabile per alleviare il disagio in questi pazienti".

Problemi del sonno come predittori dell'insorgenza di dolore cronico diffuso (CWP), studio prospettico della durata di 20 anni.

Gli individui inclusi nello studio non avevano riportato CWP al basale o durante i tre anni precedenti; 1249 individui sono entrati nel quinquennio e 791 sono entrati nell'analisi di follow-up a 18 anni. Quattro parametri relativi al sonno (difficoltà di inizio del sonno, mantenimento del sonno, risveglio mattutino e sonno non ristoratore) e un parametro correlato alla fatica (scala di vitalità SF-36) sono stati studiati come predittori di CWP.

All'interno dello studio tutti e quattro i parametri relativi al sonno: difficoltà nel prendere sonno, nel mantenerlo, il risveglio mattutino e il sonno non ristoratore e un parametro correlato all'affaticamento, sono stati trovati collegati alla prevenzione dell'insorgenza della CWP dopo cinque anni in un modello aggiustato per età, genere, situazione socio-economica e salute mentale.

Inoltre, tutti i parametri tranne "problemi con il risveglio iniziale" hanno predetto l'insorgenza di CWP a 18 anni.

"I nostri risultati dimostrano che i problemi del sonno sono un importante fattore predittivo per la prognosi del dolore cronico e sottolineano l'importanza della valutazione della qualità del sonno nelle cliniche", ha precisato Katarina Aili, del Centro di ricerca e sviluppo Spenshult, Halmstad, in Svezia.

Analisi aggiuntive hanno mostrato che riportare tutti e quattro i problemi del sonno al basale rispetto a non avere problemi di sonno era significativamente associato a CWP in entrambi i momenti considerando l'aggiustamento per età, sesso, situazione socio-economica, salute mentale, numero di regioni dolorose o gravità del dolore.

Problemi del sonno e ansia associati al dolore muscoloscheletrico multisito cronico negli adolescenti

Lo studio ha incluso 254 studenti di una scuola svedese che hanno completato questionari relativi a: dolore cronico, problemi del sonno, stress, ansia e depressione. L'età media dei partecipanti era 16,1 anni (SD 0,6) e due terzi erano ragazze. CMP è stato identificato nel 9,8% degli studenti senza differenza tra maschi e femmine. La CMP era significativamente associata alla segnalazione di gravi problemi del sonno (OR 2,49, IC 95% 1,06-5,81, p=0,035) e anche probabili casi di ansia (OR 3,06, IC 95% 1,09-8,61, p=0,034) ma non probabili/possibili casi di depressione.

Come ha concluso Julia S. Malmborg, dottoranda presso il Rydberg Laboratory for Applied Sciences, Halmstad University, Svezia: "Sebbene la relazione tra sonno e dolore sia complessa, i nostri risultati indicano chiaramente una forte associazione che deve essere esplorata ulteriormente. Poiché entrambi i problemi influenzano il benessere fisiologico e psicologico dei pazienti, ci auguriamo che questi vengano utilizzati dagli operatori sanitari della scuola per promuovere la salute degli studenti".

EV

Bibliografia

Aili K, Andersson M, Bremander A, et al. Sleep problems and fatigue as a predictor for the onset of chronic widespread pain over a 5- and 18-year perspective. A 20-year prospective study. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0072.

Malmborg JS, Bremander A, Olsson MC, et al. Sleeping problems and anxiety is associated to chronic multisite musculoskeletal pain in Swedish high school students. EULAR 2018; Amsterdam: Abstract OP0361-HPR.

van der Heijde D, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR).Annals of the Rheumatic Diseases. 2018; doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212565.

Artriti infiammatorie, uso di oppioidi contro il dolore già un anno prima della diagnosi

Uno studio finlandese presentato oggi al congresso **EULAR 2018** in corso ad Amsterdam ha evidenziato che pazienti con artriti di natura infiammatoria sono più propensi ad acquistare ed utilizzare oppioidi un anno prima e un anno dopo la diagnosi e la prescrizione di farmaci antireumatici rispetto alla popolazione generale.

I risultati del trattamento delle artriti di natura infiammatoria (IA) sono migliorati negli ultimi decenni; tuttavia, la gestione del dolore rimane una grande sfida.

Negli ultimi anni c'è stata una crescente preoccupazione per la prescrizione eccessiva di oppioidi.

Lo scopo di questo studio era di analizzare la frequenza di utilizzo degli oppiacei nei pazienti con IA di recente insorgenza in confronto alla popolazione generale finlandese ed evidenziare un'eventuale propensione al consumo di oppioidi a lungo termine.

A tal fine sono stati considerati i dati del registro nazionale gestito dall'Istituto delle assicurazioni sociali della Finlandia. Sono stati raccolti tutti i pazienti adulti che presentavano le cinque più comuni forme di IA tra il 2010-14.

Per ciascun caso, sono stati selezionati casualmente tre controlli idonei e abbinati individualmente in base all'età, al sesso e al luogo di residenza.

Gli acquisti di oppioidi tra il 2009 e il 2015 sono stati ottenuti dal registro di prescrizione dei farmaci e valutati un anno prima e dopo la data "indice" (cioè la data relativa alla decisione di rimborso speciale per i farmaci antireumatici), dividendo ulteriormente il tempo di osservazione in periodi di 3 mesi.

L'uso a lungo termine è stato definito come l'acquisto di oppioidi almeno in tre di questi ultimi anni. Sono stati inclusi nell'analisi tutti gli oppioidi dai lievi ai forti.

La suddivisione diagnostica dei pazienti a seconda della specifica artrite infiammatoria evidenzia che il 66.4% delle donne soffriva di RA+ (su un campione totale di 6186 pazienti), il 67.2% di RA- (n=2970 tra maschi e femmine), il 67.4% di UA (n totale=2959), il 52.3% di SpA (n=3577, maschi più femmine) e il 48.8% di PsA (n totale=2670).

Per quanto riguarda gli utilizzatori di oppioidi, pazienti con le diverse forme di IA mostrano una differenza significativa rispetto ai controlli, marcata in maniera particolare nel caso delle spondiloartriti come mostrato dalla figura successiva. L'ultimo grafico della figura sottostante (riquadro F) mostra l'odd ratio per quanto concerne il consumo di oppioidi a lungo termine considerando tutte le forme di artriti infiammatorie, con un picco al tempo della diagnosi.

In conclusione, quest'analisi evidenzia che i pazienti con artriti di natura infiammatoria utilizzano oppioidi i maniera significativamente superiore alla popolazione generale già da un anno prima della diagnosi, per tutti i tipi di artriti infiammatorie. I dati mostrano anche che c'è un aumento del consumo di oppioidi "long term" soprattutto al momento della diagnosi, specialmente per quanto riguarda i soggetti affetti da PsA.

EV

Bibliografia

Muilu P. et. al., OP0215 Time related trends in opioid purchases among patients with early inflammatory arthritides. EULAR 2018, Amsterdam 13-16 june

Lombalgia acuta, quali fattori influenzano l'efficacia dei FANS?

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono i principali strumenti per il trattamento della lombalgia acuta LBP (low back pain). Tuttavia, fino ad ora, non sono mai stati indagati i fattori che influenzano l'efficacia dei FANS. È quanto effettuato da un gruppo di ricercatori russi e presentato al congresso **EULAR 2018** in corso ad Amsterdam.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti di alcuni fattori clinici e anamnestici sull'efficacia dei FANS nell'LBP.

Il gruppo di studio comprendeva 2078 pazienti (46,3 ± 13,4 anni, donne 56,6%) con LBP acuto trattati nella pratica clinica reale. Il 34,8% era al primo episodio di LBP, il 65,2% era almeno al secondo episodio (2,6 ± 1,4 episodi/ anno).

La scala di valutazione numerica (NRS) di 0-10 punti ha valutato il livello del dolore.

Inizialmente, il livello di dolore era pari a 6,69±1,65, il 57,0% dei pazienti lamentava dolore severo (NRS≥7). Il dolore a riposo era presente nel 32,0% dei pazienti e durante la notte nel 19,0%, la rigidità è stata rilevata nel 60,7%, il dolore radiante all'arto inferiore nel 28,2%, e la sciatica nel 9,6%.

Il 70,2% dei pazienti aveva utilizzato i FANS per la loro LBP; il 28,0% ha valutato la loro efficacia come buona, il 54,6% come moderata e il 17,4% come bassa.

Nello specifico gli autori si sono focalizzati al farmaco meloxicam. Tale molecola utilizzata alla dose di 15 mg una volta al giorno è stato prescritto per un periodo fino a 2 settimane in tutti i pazienti reclutati nello studio.

L'86,1% dei pazienti ha ricevuto meloxicam per iniezione intramuscolare (i/m) per 2 giorni, il 13,9% per os. Il 52,3% ha ricevuto miorilassanti, 17,4% vitamine del gruppo B, per os o i/m. Il 21,6% dei pazienti ha ricevuto PPI per la prevenzione delle complicanze gastrointestinali.

Lo studio ha valutato la frequenza di LBP e il sollievo dal dolore fino a due settimane

Il completo sollievo dal dolore è stato osservato nel 75,2% dei pazienti, la durata media dell'uso dei FANS prima che il dolore cessasse era di 8,6±5,5 giorni. L'83,7% dei pazienti ha valutato l'effetto del trattamento come "buono" o "eccellente".

Le reazioni avverse sono state osservate solo nel 4,6% dei pazienti, non ci sono state complicazioni gravi.

Il sesso femminile e l'uso di vitamine del gruppo B non hanno influenzato l'esito del trattamento: odds ratio (OR, intervallo confidenziale al 95%) 0,967 (0,795-1,177), p=0,763 e 0,917 (0,804-1,1201), p=0,452.

L'età inferiore a 65 anni, il primo episodio di LBP e l'effetto positivo dei FANS sono stati associati all'ottenimento del migliore risultato del trattamento: OR2.053 (1.592-2.642), p=0.000; 1,415 (1,09-1,836), p=0,009; 1.937 (1.513-2.481), p=0.000.

Dolore severo (NRS ≥7), dolore a riposo e di notte, dolore radiante alle gambe e soprattutto la sciatica sono stati associati ai risultati peggiori: OR 0,599 (0,487-0,737), p=0,000; 0,481 (0,393-0,588), p=0,000; 0,559 (0,441-0,709), p=0,000; 0,511 (0,413-0,631), p=0,000; 0,346 (0,256-0,466), p=0,000. La combinazione di FANS e miorilassanti, in confronto alla monoterapia dei FANS, era associata con la più bassa incidenza di dolore: OR 0.827 (0.594-0.889), p=0.02.

In conclusione, il dosaggio di meloxicam 15 mg/al giorno è efficace e sicuro per il trattamento dell' LBP acuto. L'analisi dei dati ha mostrato che il sesso dei pazienti non influenza l'effetto del trattamento; l'età <65 anni, il primo episodio di LBP e una buona risposta ai FANS sono stati associati ai migliori risultati di trattamento. Dolore severo, dolore a riposo e notturno, irradiazione del dolore alle gambe e sciatica sono associati al risultato peggiore. La combinazione di FANS con rilassanti muscolari e vitamine del gruppo B non ha migliorato il risultato del trattamento.

EV

Bibliografia

A.Karateev et al., What factors affect effectiveness of NSAIDs for acute low back pain? Nasonova ResearchInstitute of Rheumatology, Moscow, RussianFederation. EULAR 2018 Amsterdam 13-16 giugno.

Prof. Carlo Salvarani

Arterite a cellule giganti: come si previene la cecità?

GUARDA IL VIDEO

abbvie

L'INNOVAZIONE GUIDA LA NOSTRA SCIENZA. LA VITA DELLE PERSONE GUIDA IL NOSTRO IMPEGNO.

Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda di successo.

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenze per migliorare la salute e la cura delle persone attraverso terapie innovative.

Avere un impatto significativo sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa.

È il nostro obiettivo.

abbvie.it

SANOFI GENZYME
SPECIALTY CARE DI SANOFI

Ci occupiamo di sclerosi multipla, malattie rare, oncologia e immunologia, mettendo al centro le persone.

Guidati dalla scienza e dalla ricerca, sviluppiamo soluzioni mirate per rispondere a bisogni di salute non ancora soddisfatti.

SANOFI GENZYME

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

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

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

Nicola Casella

Davide Cavaleri

Emilia Vaccaro

Elisa Spelta

Giorgio Ottone

SEGUICI SU

ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR

il Giornale on-line sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT