

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI

MEDICINA

SCUOLA DI DOTTORATO DI

SCIENZE DELLA VITA E DELLA SALUTE

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI

CICLO XXIX/2014

VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE
REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE IN
TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI NELLA COORTE DI VERONA: RISULTATI
DAL REGISTRO BIOLOGICI DELLA REGIONE VENETO (STUDIO BIOREVE)

S.S.D. Area 06 - Scienze mediche, MED/16 REUMATOLOGIA




Coordinatore: Prof. Paolo Moghetti

Tutor: Dott.ssa Ombretta Viapiana

Dottorando: Dott.ssa Sonila Troplini

Quest'opera è stata rilasciata con licenza Creative Commons Attribuzione – non commerciale
Non opere derivate 3.0 Italia . Per leggere una copia della licenza visita il sito web:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it/>

-  **Attribuzione** Devi riconoscere una menzione di paternità adeguata, fornire un link alla licenza e indicare se sono state effettuate delle modifiche. Puoi fare ciò in qualsiasi maniera ragionevole possibile, ma non con modalità tali da suggerire che il licenziante avalli te o il tuo utilizzo del materiale.
-  **NonCommerciale** Non puoi usare il materiale per scopi commerciali.
-  **Non opere derivate** —Se remixi, trasformi il materiale o ti basi su di esso, non puoi distribuire il materiale così modificato.

VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE,
ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI
NELLA COORTE DI VERONA: RISULTATI DAL REGISTRO BIOLOGICI DELLA REGIONE VENETO
(STUDIO BIOREVE)

Dott.ssa Sonila Troplini
Tesi di Dottorato

Verona, 20 Febbraio 2017
ISBN 12324-5678-910

SOMMARIO

L'Artrite Reumatoide, l'Artrite Psoriasica e la Spondilite Anchilosante sono malattie sistemiche croniche ed invalidanti. In tutte queste patologie, l'uso dei farmaci biologici ha rivoluzionato l'approccio terapeutico alle malattie reumatiche determinando un significativo miglioramento clinico, radiologico e funzionale che non erano mai stati osservati precedentemente in questi pazienti. La maggior parte dei dati clinici, di efficacia e di sicurezza, di questi farmaci provengono dagli studi clinici controllati randomizzati che, com'è noto, vengono condotti in una categoria selezionata di pazienti. I risultati ottenuti da questi studi possono essere talvolta difficilmente trasferibili pertanto in modo ampio alla "real-life". Per questo motivo, in diversi paesi sono stati creati dei registri locali e nazionali per i farmaci biologici che sono studi di coorte prospettici osservazionali e longitudinali finalizzati a valutare gli "outcomes" a lungo termine, sia in termini di efficacia che di sicurezza, di questi farmaci. Il progetto BioReVe (Biologici Regione Veneto), utilizzando i dati del registro biologici della regione Veneto, è finalizzato in primis a valutare le caratteristiche di queste malattie e dei trattamenti (DMARDs sintetici, DMARDs biologici, glucocorticoidi, FANS o COXIB) utilizzati dai pazienti nella coorte di Verona. Inoltre, lo studio è mirato ad analizzare e verificare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici e, qualora non fosse soddisfatta, le motivazioni principali della non eleggibilità dei pazienti in trattamento con i farmaci biologici.

Dai primi risultati emerge che il profilo di utilizzo sia dei DMARDs sintetici che biologici sia profondamente diverso a seconda della malattia reumatica trattata. Si evidenzia inoltre la sottoutilizzazione dei DMARDs sintetici sia prima che in corso di terapia con biologici. Questo si verifica nella maggior parte dei casi per un'intolleranza a questi farmaci. Talvolta, la strategia terapeutica che si percorre una volta raggiunta la remissione clinica, è la sospensione del DMARDs sintetico invece del DMARDs biologico. Tutti i pazienti con SA e la maggior parte dei pazienti affetti da AR e AP rispettavano i criteri di prescrizione dei farmaci biologici.

INDICE

1. I FARMACI BIOLOGICI	1
1.1. DEFINIZIONE	1
1.2. BIOLOGICI DI INTERESSE REUMATOLOGICO	2
<i>1.2.1. ANTI-TNFα</i>	3
<i>1.2.2. ALTRI BIOLOGICI</i>	4
1.3. PRINCIPALI PATOLOGIE REUMATOLOGICHE IN CUI VENGONO UTILIZZATI I FARMACI BIOLOGICI	10
<i>1.3.1. ARTRITE REUMATOIDE</i>	10
<i>1.3.2. SPONDILITE ANCHILOSANTE</i>	31
<i>1.3.3. ARTRITE PSORIASICA</i>	46
1.4. PROFILO DI SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI IN REUMATOLOGIA	62
2. SCOPO DELLA TESI	69
3. MATERIALI E METODI	70
4. RISULTATI	73
5. DISCUSSIONE	97
6. CONCLUSIONI	113
BIBLIOGRAFIA	114

1. I FARMACI BIOLOGICI

1.1. DEFINIZIONE

I farmaci biologici sono una classe di farmaci di nuova generazione caratterizzati, oltre che da un'elevata efficacia, dalla straordinaria capacità di agire solamente su uno specifico bersaglio molecolare, sia esso una particolare proteina, recettore o sequenza di DNA [1].

Tali farmaci sono il risultato delle conoscenze raggiunte nel campo delle biotecnologie e rappresentano sicuramente l'ultima frontiera della farmacologia. Sono infatti realizzati in laboratorio tramite sofisticate tecniche di ingegneria genetica (tecnologia del DNA ricombinante). Sarebbe quindi più appropriato definirli farmaci "biotecnologici" [2,3].

Generalmente si tratta di anticorpi che vengono riprogrammati al fine di raggiungere il bersaglio designato.

Ad oggi sono disponibili farmaci biologici utilizzati nel trattamento delle malattie reumatologiche (come ad esempio artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, lupus etc.), malattie infiammatorie croniche dell'intestino (quali il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa) e alcuni tipi di tumore (soprattutto quelli della mammella, del fegato, del rene e del colon, leucemie e linfomi Non-Hodgkin) [4-7].

1.2. BIOLOGICI DI INTERESSE REUMATOLOGICO

E' stato ormai dimostrato da decenni che nelle patologie reumatologiche l'infiammazione cronica è determinata ed alimentata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico tra citochine e chemochine pro-infiammatorie ed anti-infiammatorie che portano all'induzione della cascata infiammatoria.

Nell'Artrite Reumatoide, ad esempio, vi è una rottura di questo equilibrio e nelle sedi articolari permangono cronicamente elevate e prevalenti le proteine pro-infiammatorie. Ciò determina dolore, tumefazione e rigidità articolare [8].

Una delle citochine di maggior interesse in numerose patologie infiammatorie croniche (tra cui l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante) è il Tumor Necrosis Factor α (TNF α), verso il quale sono diretti i primi farmaci biologici che sono stati prodotti in reumatologia e che sono tuttora utilizzati su vasta scala [4].

Livelli aumentati di TNF α sono stati osservati sia nel siero che nel liquido sinoviale dei pazienti affetti da AR, AP e SpA.

Altre citochine chiave nel processo fisiopatologico delle artriti infiammatorie sono IL1, IL6, IL17 e rappresentano il target di altri farmaci biologici.

Nell'infiammazione, inoltre, sono coinvolte diverse cellule del sistema immunitario che hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo e nel mantenimento dello stato infiammatorio. Fanno parte di queste, i linfociti T e B, che sono il target di altri farmaci biologici. Negli ultimi anni, diverse molecole hanno dimostrato di essere efficaci nel controllo dell'AR, AP e SA. Alcune di esse sono già in commercio e altre in via di sperimentazione clinica.

Nella Tabella I sono riportati i farmaci biologici in commercio in Italia e le loro indicazioni.

Tabella I. *Farmaci biologici in commercio in Italia e loro indicazioni*

ELENCO BIOLOGICI	AR	AP	SA
Infliximab (Remicade®)	✓	✓	✓
Infliximab (Inflectra®)	✓	✓	✓
Infliximab (Remsima®)	✓	✓	✓
Adalimumab (Humira®)	✓	✓	✓
Golimumab (Simponi®)	✓	✓	✓
Etanercept (Enbrel®)	✓	✓	✓
Certolizumab (Cimzia®)	✓	✓	✓
Tocilizumab (RoActemra®)	✓	✗	✗
Abatacept (Orencia®)	✓	✗	✗
Anakinra (Kineret®)	✓	✗	✗
Rituximab (Mabthera®)	✓	✗	✗
Ustekinumab (Stelara®)	✗	✓	✗
Secukinumab (Cosentyx®)	✗	✓	✓

1.2.1. ANTI-TNF α

Gli inibitori del TNF α attualmente disponibili fanno parte di due classi differenti: gli anticorpi monoclonali e i recettori solubili.

INFLIXIMAB è un anticorpo chimerico murino ed è stato il primo anti-TNF α utilizzato nell'AR. E' l'unico anti-TNF α che deve essere somministrato e.v.

La posologia è di 3 mg/Kg ogni 6 settimane per AR e 5 mg/kg per AP e SA.

Ci sono attualmente in commercio due biosimilari di infliximab che negli studi PLANETAS (studio di farmacocinetica in SA) e PLANETRA (studio di fase III in AR) hanno dimostrato una quadro di efficacia e safety sovrapponibile all'originator.

ADALIMUMAB è un anticorpo monoclonale completamente umano. E' somministrato per via sottocutanea al dosaggio di 40 mg/2 settimane.

GOLIMUMAB è un altro anticorpo monoclonale di tipo umano che viene somministrato sottocute, ma con frequenza mensile alla dose di 50mg.

CERTOLIZUMAB PEGOL è un frammento Fab' PEGilato di un anticorpo monoclonale umanizzato (200 mg/2 settimane per via s.c.). La pegilazione permetterebbe una maggior penetrazione nei tessuti infiammati.

ETANERCEPT è una proteina di fusione completamente umana, costituita da due copie del recettore umano p75 per il TNF (recettore solubile del TNF α). La dose raccomandata per l'AR è 50 mg/settimana s.c. (in 1 o 2 somministrazioni).

E' attualmente disponibile un biosimilare di etanercept che nei pazienti affetti da AR ha dimostrato pari efficacia e un quadro di safety tranquillizzante.

1.2.2. ALTRI BIOLOGICI

TOCILIZUMAB è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore per l'IL-6. Viene somministrato per via e.v. al dosaggio di 8 mg/kg/4 settimane.

Negli ultimi anni si è resa disponibile una formulazione sottocutanea da 165 mg da effettuarsi settimanalmente.

Sono stati condotti studi in monoterapia, senza associazione con il methotrexate, in cui tocilizumab è risultato parimenti efficace sia che fosse o non fosse associato a terapia di fondo [22]. Questo ne fa un'opzione terapeutica importante per quei

pazienti che non tollerano o hanno avuto eventi avversi severi con DMARDs tradizionali.

ABATACEPT è una proteina di fusione composta dalla regione Fc delle IgG1 e dal dominio extracellulare di CTLA-4. E' in grado di legare CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2) modulando il legame tra le cellule presentanti l'antigene e i linfociti T.

Ci sono due formulazioni del farmaco: per via endovenosa e per via sottocutanea.

Il farmaco per via endovenosa viene somministrato ogni 4 settimane a dosaggio variabile secondo il peso del paziente (500 mg se ≤ 60 kg, 750 mg tra 60 e 100 kg, 1000 mg sopra i 100 kg).

Abatacept per via sottocutanea (SC) invece può essere iniziato con o senza una dose di carico endovenosa (EV) e deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg per iniezione sottocutanea indipendentemente dal peso.

ANAKINRA è un antagonista recettoriale dell'interleuchina-1 (IL-1) che blocca l'eccessiva segnalazione infiammatoria associata all'artrite; viene somministrato per via s.c. al dosaggio di 100 mg/die tramite siringhe predosate.

Nei pazienti con AR, la concentrazione dell'antagonista naturale del recettore per l'IL-1 a livello della sinovia e del liquido sinoviale sembra non essere adeguata, con uno sbilanciamento dell'equilibrio omeostatico verso il frangente infiammatorio [25].

L'IL-1 induce tra l'altro una perdita di proteoglicani, causando danni tissutali quali degradazione cartilaginea e riassorbimento osseo.

Nella maggior parte degli studi è sempre stato somministrato in combinazione con methotrexate. Non esistono studi di confronto tra anakinra ed anti-TNF α , ma dati

indiretti suggerirebbero un'efficacia inferiore del primo sui secondi (38% vs 50% dell'infliximab, secondo i criteri di remissione ACR 20).

Prima di iniziare il trattamento occorre valutare la conta dei neutrofili, che dovrebbe essere ripetuta mensilmente per i primi 3 mesi di terapia, e successivamente ogni 4 mesi per almeno un anno [26].

RITUXIMAB è un anticorpo chimerico (umano/murino) che ha come bersaglio l'antigene CD20 situato sulla superficie dei linfociti B. Il farmaco va somministrato al dosaggio di 1000 mg in 2 infusioni (la seconda dopo 2 settimane dalla prima) per via e.v. da ripetere ogni 6 mesi.

L'idea di utilizzare questo farmaco nell'artrite reumatoide è nata dall'osservazione che nei pazienti colpiti da linfoma che erano anche affetti da AR vi era un netto miglioramento della sintomatologia articolare quando venivano trattati con rituximab per il linfoma.

Sono stati pertanto disegnati studi ad hoc che hanno permesso di documentare miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti con AR attiva di lunga durata ed una risposta inadeguata ad uno o più anti-TNF α precedentemente utilizzati [27-29]. Il farmaco va somministrato per via e.v. una volta ogni 6 mesi. L'infusione ha una durata maggiore di quanto non sia necessario per gli altri farmaci e deve essere eseguita dopo premedicazione con steroidi, anti-istaminici ed antipiretici per l'alta percentuale di reazioni infusionali (anche fatali) che si accompagnano soprattutto alla prima somministrazione del farmaco.

E' l'unico farmaco che a meno di motivazioni cliniche specifiche non può essere utilizzato in prima linea

USTEKINUMAB è un anticorpo monoclonale IgG1 κ interamente umano, che lega interleuchina (IL)- 12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante.

La posologia raccomandata nell'AP è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. In alternativa, nei pazienti con un peso corporeo > 100 kg possono essere usati 90 mg.

E' stato dimostrato che l'inibizione dell' IL-12 e IL -23 porta all'inibizione delle cellule Th1 e Th17 importanti nella patogenesi dell'artrite psoriasica.

Questo farmaco, negli studi clinici di fase III, (PSUMIT-1/PSUMIT-2) ha mostrato di essere molto efficace nel controllo della malattia cutanea; tuttavia vi è stato miglioramento anche alle altre strutture interessate quali le unghie, le entesi [30].

SECUKINUMAB

è un anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano selettivo per l'interleuchina-17A. Secukinumab appartiene alla classe delle IgG1/ κ prodotte in cellule ovariche di criceto cinese (CHO). E' indicata nel trattamento dell'AP e SA. La dose raccomandata è 300 mg di secukinumab nei pazienti affetti da AP con psoriasi moderata-severa o failure a antiTNF mediante iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale settimanale alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile dalla settimana 4. Ogni dose da 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 150 mg. La dose raccomandata è di 150 mg nei pazienti naive affetti da SA e da AP con psoriasi lieve. Gli studi in fase III hanno dimostrato una buona efficacia del farmaco sia nei pazienti naive ai anti TNF α che nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente anti TNF α [31].

INIBITORI DELLE JAK PROTEINE

Ci sono dei trattamenti nuovi con un meccanismo d'azione differente da quello dei prodotti già approvati per il trattamento dell'artrite reumatoide definiti "targeted synthetic DMARDs" e sono inibitori delle JAK proteins. Oltre al loro meccanismo di azione, il principale interesse risiede nella via di somministrazione orale, diversa rispetto alle sostanze biologiche somministrate via SC o EV [32].

-TOFACITINIB, un pan-JAK-inibitore è il primo ad essere approvato negli Stati Uniti e in altri paesi, ma non in Europa. Sono stati forniti i dati dai cinque studi cardine a sostegno dell'efficacia clinica di tofacinib 5 mg e 10 mg per il trattamento dell'artrite reumatoide in diverse popolazioni di pazienti. Nello studio cardine (studi 1044) per lo studio dell'effetto sul danno strutturale, l'endpoint primario (mTSS) ha raggiunto significatività statistica solo per la dose superiore (10 mg) e non per la dose inferiore (5 mg).[33]. Inoltre, c'era il timore che i metodi statistici impiegati per gestire i pazienti che avevano interrotto il trattamento randomizzato potessero sovrastimare l'effetto del trattamento.

I dati a supporto ricavati da un altro studio su pazienti naïve al MTX, dove l'efficacia sul danno strutturale è stata dimostrata per entrambe le dosi di tofacitinib, non sono stati considerati sufficienti dall'Agenzia Europea per i medicinali per superare la mancata dimostrazione dell'efficacia sul danno strutturale nella popolazione bersaglio proposta, a causa dell'incertezza sul fatto che i dati possano essere estrapolati per la popolazione bersaglio come definite dalla suddetta indicazione.

-BARICITINIB è in fase III di sperimentazione clinica, JAK 1-2 inibitore. Sembra condividere la stessa efficacia con gli altri biologici e tofacitinib [34].

I dati sull'efficacia sono interessanti in quanto in uno studio di confronto, baricitinib associato a methotrexate aveva un'efficacia superiore clinica e funzionale (ma non strutturale) verso l' adalimumab associato a methotrexate. Il profilo di safety è risultato rassicurante [35].

1.3. PRINCIPALI PATOLOGIE REUMATOLOGICHE IN CUI VENGONO UTILIZZATI I BIOLOGICI

1.3.1. ARTRITE REUMATOIDE

L'Artrite Reumatoide (AR) è una delle principali malattie infiammatorie croniche caratterizzata da una poliartrite progressiva, aggiuntiva e non sostitutiva, a carico delle articolazioni sinoviali che determina una sinovite cronica, simmetrica ed erosiva, generalmente interessante le articolazioni periferiche.

L'interessamento sistemico si può manifestare con noduli sottocutanei, vasculite, pericardite, noduli polmonari o fibrosi interstiziale, mononeurite multipla, episclerite o sclerite [36].

Nella sua forma cronica conduce a perdita di funzionalità ed anchilosi delle articolazioni coinvolte, disabilità e morte prematura (prevalentemente per eventi cardiovascolari) [37]. Tuttavia alcuni pazienti presentano soltanto una lieve sintomatologia oligoarticolare di breve durata con minimo danno articolare.

Il quadro evolutivo è comunque vario: nella fase iniziale l'artrite è spesso indifferenziata; questa può rimanere tale, risolversi spontaneamente, progredire verso un'altra artropatia definita o sfociare in una franca AR [38].

Una diagnosi precoce e l'impostazione immediata di una terapia con farmaci antireumatici modificanti il decorso della malattia (DMARDs) sono elementi fondamentali per prevenire i danni articolari ed extra-articolari di tale malattia [39].

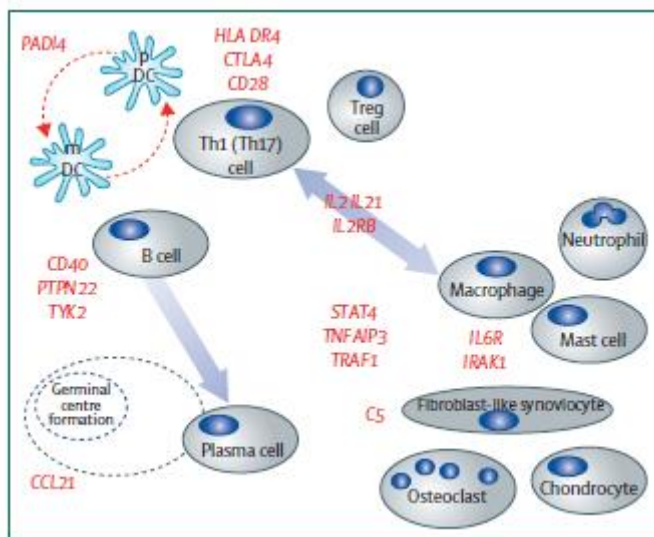
EPIDEMIOLOGIA E GENETICA

Nei paesi industrializzati l'AR ha una prevalenza di 0,5-1% della popolazione adulta, con un'incidenza di nuovi casi annui pari a 5-50 su 100.000 abitanti [40].

Circa lo 0,6% della popolazione italiana è affetto da Artrite Reumatoide, con maggior prevalenza nel sesso femminile (4:1). L'esordio giovanile (<15 anni) non è comune; l'incidenza cresce infatti con l'età fino agli 80 anni con picco in quinta decade per le donne, qualche anno più tardi per gli uomini [41].

Grazie alle nuove tecnologie genetiche moderne sono stati scoperti diversi polimorfismi genetici correlati al rischio di sviluppare l'AR, molti dei quali implicano meccanismi immunitari (figura 1). Il sistema HLA (particolarmente HLA-DRB1) rimane quello più influente nella patogenesi di questa malattia[42].

Figura 1: Loci correlati allo sviluppo di AR



PATOGENESI

L'AR è patologia infiammatoria cronica e sistemica a patogenesi autoimmune. Sono molteplici i fattori eziopatogenetici che caratterizzano questa malattia (figura 2). Come in altre malattie autoimmuni, oggi è di particolare interesse l'effetto del microbioma nello sviluppo e nella progressione della patologia. [43,44].

Vi sono dei dati sull'artrite nei modelli animali che suggeriscono un ruolo fondamentale del microbioma intestinale nello sviluppo dell'AR. [44].

Gli studi iniziali condotti negli umani dimostrano la presenza di alterazioni gastrointestinali nell'AR specialmente nella fase iniziale della malattia [43].

In altri studi è stata dimostrata una correlazione delle alterazioni del microbioma nei soggetti sani con la presenza della PCR e gli anticorpi anti-CCP. Tuttavia ancora molti meccanismi devono essere chiariti.

Figura 2: *Fattori patogenetici dell'artrite reumatoide*

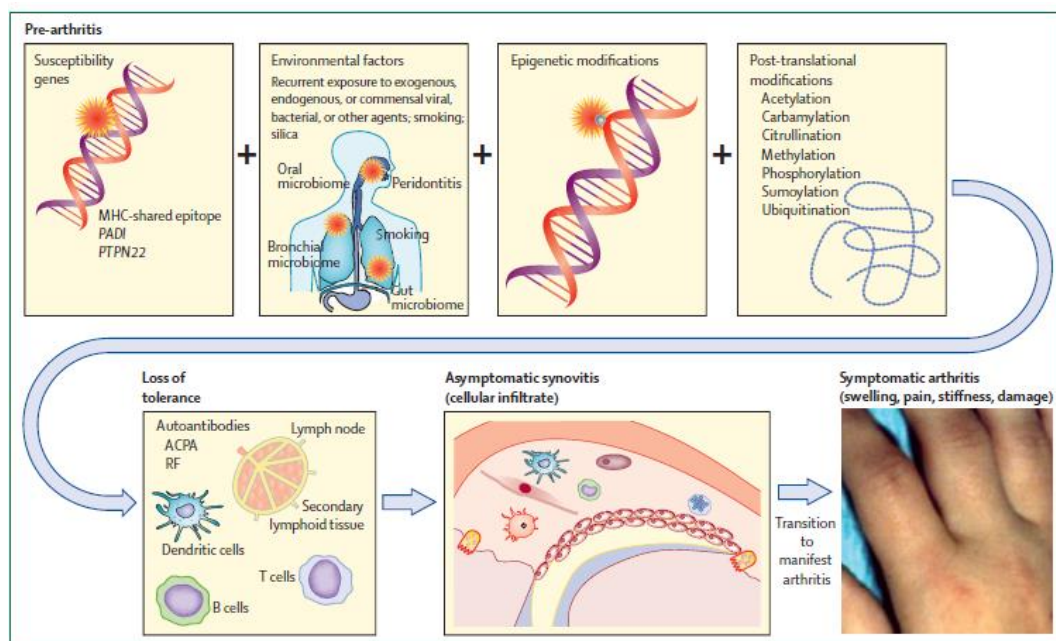
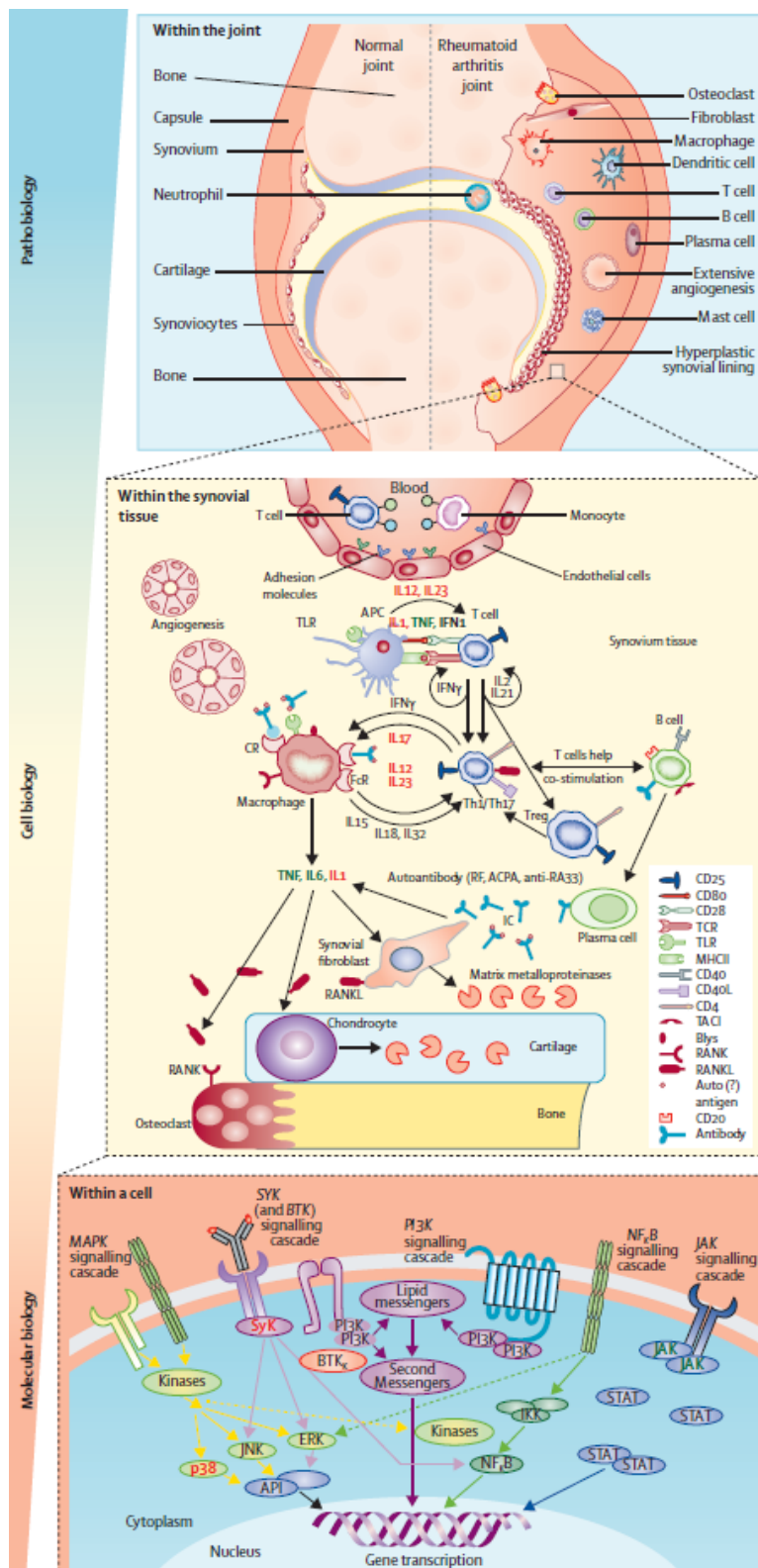


Figure 2: Pathways to rheumatoid arthritis

La tumefazione articolare nell'artrite reumatoide riflette l'infiammazione della membrana sinoviale che deriva dall'attivazione immunitaria ed è caratterizzata dall'infiltrazione dei leucociti nel compartimento sinoviale [45] (figura 3).

Figura 3: *Le vie patogenetiche nell'AR*



Nella figura sono illustrate le vie patogenetiche molecolari dell'AR. La profonda conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici della malattia ha contribuito nello sviluppo dei diversi farmaci in particolare i farmaci biologici.

DIAGNOSI

Nel 2010 sono stati pubblicati i nuovi criteri classificativi per l'AR che sono frutto condiviso dei maggiori gruppi di studio reumatologici della comunità scientifica americana (ACR) e di quella europea (European League Against Rheumatism, EULAR) (Tabella II) [46].

Tabella II. *Criteri ACR/EULAR 2010 per la classificazione della AR*

Popolazione target (chi deve essere testato?): pazienti che	
1. Hanno almeno 1 articolazione con sinovite clinica sicura (tumefazione)	
2. Con sinovite non spiegata da altra malattia	
A. COINVOLGIMENTO ARTICOLARE	
1 grande articolazione	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza interessamento di grandi articolazioni)	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza interessamento di grandi articolazioni)	3
>10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)	5
B. SIEROLOGIA (è necessario almeno un test per la classificazione)	
FR negativo ed anticorpi anti-CCP negativi	0
FR a basso titolo o anticorpi anti-CCP a basso titolo	2
FR ad alto titolo o anticorpi anti-CCP ad alto titolo	3
C. DURATA DEI SINTOMI	
<6 settimane	0
≥6 settimane	1
D. REATTANTI DI FASE ACUTA (è necessario almeno un test per la classificazione)	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata o VES elevata	1
PER LA CLASSIFICAZIONE E' NECESSARIO UN PUNTEGGIO TOTALE ≥ 6	

PCR: proteina C reattiva; VES: velocità di eritrosedimentazione.

I nuovi criteri sono disegnati per la classificazione di pazienti che hanno almeno un'articolazione con sinovite clinica.

La classificazione prevede un algoritmo a punteggio, in cui bisogna sommare lo score di quattro categorie (A-D): coinvolgimento articolare (A), sierologia (B), durata dei sintomi (C) e reattanti di fase acuta (D).

- Coinvolgimento articolare:

Il coinvolgimento articolare si riferisce ad articolazioni clinicamente dolenti o tumefatte, che possono essere confermate attraverso il riscontro di sinovite con tecniche di imaging. Sono escluse dalla valutazione le interfalangee distali (IFD), le prime carpometacarpali e le prime metatarsofalangee (MTF). Vengono considerate grandi articolazioni le spalle, i gomiti, le anche, le ginocchia e le caviglie; vengono considerate piccole articolazioni le metacarpofalangee (MCF), le interfalangee prossimali (IFP), le metatarsofalangee.

- Sierologia:

Gli esami di laboratorio forniscono un importante ausilio ai fini diagnostici e prognostici. Oltre infatti agli indici di flogosi (rilevatori dell'attività di malattia), esistono autoanticorpi dosabili con diversa specificità e sensibilità, in grado di evidenziare un quadro patologico anche molti anni prima della manifestazione clinica [47]. L'autoanticorpo utilizzato storicamente come marker sierologico per l'AR è il Fattore Reumatoide (FR), un anticorpo di classe IgM diretto contro il frammento Fc dell'immunoglobulina G umana. Una negatività del FR non esclude tuttavia la diagnosi, poiché in circa il 15% dei casi l'artrite è sieronegativa [48]. D'altro canto una positività non è necessariamente sinonimo di malattia, dal momento che il FR è positivo approssimativamente nel 3-5% della popolazione sana, in altre patologie autoimmuni (ad esempio nella sindrome di Sjögren primaria, viene riscontrata positività per il FR nel 70% circa dei casi) e in corso di varie malattie infettive croniche come per esempio l'Epatite C [49]. A causa della sua bassa specificità sono stati sviluppati nuovi test sierologici, tra cui la

rilevazione degli anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (anticorpi anti-CCP) che possiedono una specificità del 95% (sensibilità 67%) [50] e sono migliori predittori di un decorso sfavorevole con una più grave e rapida distruzione articolare [51,52].

Nei nuovi criteri classificativi viene valutata la positività del FR e degli anticorpi anti-CCP e, per la prima volta, è stato considerato il titolo anticorpale alto o basso (più o meno di 3 volte il limite superiore del test impiegato). Questo rappresenta però un aspetto di criticità in quanto l'attendibilità dei laboratori nel misurare FR ed anticorpi anti-CCP non risulta uniforme.

- Durata dei sintomi:

La durata dei sintomi si riferisce alla durata dei segni o sintomi di sinovite (dolore, tumefazione, dolorabilità) indipendentemente dalla terapia in atto.

- Reattanti di fase acuta:

I reattanti di fase acuta si riferiscono al valore della VES e/o alla PCR (è sufficiente avere uno dei due parametri elevato).

Per classificare un paziente come affetto da AR definita è necessario un punteggio totale ≥ 6 . I pazienti con un punteggio inferiore dovrebbero essere monitorati nel tempo [46].

Le tecniche di imaging hanno un ruolo marginale rispetto ai criteri del 1987, venendo infatti proposte solo come strumento di conferma di una sinovite già identificata clinicamente. In questo modo si sfrutta esclusivamente la specificità diagnostica dell'imaging e non la sua sensibilità.

IMAGING

Nella gestione clinica del paziente affetto da Artrite Reumatoide, le tecniche di imaging svolgono un ruolo fondamentale. Le più utilizzate sono la radiografia, risonanza magnetica ed ecografia.

Radiografia

Il gold standard per la valutazione del danno erosivo nell'AR è ancor oggi rappresentato dalla radiografia diretta. Questa è particolarmente utile per il follow-up della malattia, per definirne la severità in un determinato momento e determinare l'efficacia della terapia farmacologica. Il consiglio che emerge dall'esame della letteratura è quello di un follow-up radiologico annuale o addirittura, almeno inizialmente, semestrale.

La necessità sia di confrontare concretamente nel tempo l'evoluzione delle erosioni ossee di un determinato paziente, sia di poter confrontare casistiche diverse, trattate con diverse terapie, ha portato alla elaborazione di metodi condivisi e validati di valutazione del danno articolare.

I più utilizzati negli studi clinici sono il metodo di Larsen (*Tab.III*) [53] ed il metodo di Sharp (*Tab.IV*) [54]. Entrambi attribuiscono un punteggio alle erosioni e alla riduzione della rima articolare in alcune articolazioni predefinite.

Tabella III. *Metodo di Larsen*

Metodo di Larsen	
0	Superficie articolare integra e normale spazio articolare (possibile presenza di lesioni non legate all'artrite, e.g. osteofiti)
1	Presenza di una erosione del diametro ≤ 1 mm o riduzione della rima articolare
2	Presenza di una o più erosioni del diametro > 1 mm
3	Evidenti erosioni
4	Presenza di grossolane erosioni (non è più evidente lo spazio articolare e la superficie articolare è solo parzialmente preservata)
5	Lesioni mutilanti (le superfici articolari sono distrutte)

Tabella IV. Metodo di Sharp

Metodo di Sharp	
Erosioni	
0	Nessuna
1	Una piccola erosione (≤ 1 mm)
2	Una o più piccole erosioni di grado medio, con diametro ≤ 1 mm
3	Una o più piccole erosioni di grado medio, con diametro di 1-3 mm
4	Una o più larghe erosioni (> 3 mm)
5	Distruzione erosiva articolare
Riduzione della rima articolare	
0	Normale
1	Riduzione della rima articolare focale
2	Riduzione della rima articolare diffusa, ma inferiore al 50% dello spazio articolare
3	Riduzione della rima articolare diffusa e superiore al 50% dello spazio articolare
4	Anchilosi

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

Negli ultimi anni sta emergendo il ruolo della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) come metodica in grado di fornire informazioni utili specie nelle fasi iniziali della malattia.

La RMN, in particolare, è in grado di valutare lo stato della membrana sinoviale, una sua eventuale imbibizione edematosa e l'entità della vascolarizzazione a livello delle articolazioni interessate. Inoltre, trova applicazione nella precisa definizione di talune complicanze, quali la sub-lussazione atlanto-epistrofea o l'osteonecrosi [55,56].

Ecografia

La valutazione ecografica articolare sta pure assumendo un'importanza sempre crescente. Essa permette infatti una valutazione diretta della vascolarizzazione sinoviale, dello stato di tendini e guaine tendinee, il riconoscimento di edema infiammatorio capsulo-sinoviale, la presenza di erosioni ossee ed alterazioni della cartilagine articolare con possibilità di studio dinamico dell'articolazione [57-59].

Queste nuove metodiche presentano alcune problematiche intrinseche: non sono disponibili uniformemente sul territorio, necessitano (in particolare per l'ecografia) di un training specifico e soprattutto non è ancora stato raggiunto un consensus sul metodo di refertazione. Inoltre, nel follow-up, la remissione ecografica non ha portato beneficio rispetto alla remissione clinica, ma spesso è associata al sovratrattamento [60-62].

MISURE DI OUTCOME

Per valutare la risposta terapeutica è necessario utilizzare dei parametri obiettivi e ripetibili che tengano conto del target di malattia. Nel caso dell'AR questi target sono il controllo del dolore, dell'infiammazione e della progressione radiologica.

Le misure di outcome maggiormente utilizzate sono il DAS (DAS e DAS28), il SDAI ed il CDAI e la risposta ACR [63].

DAS e DAS28

Il primo strumento di monitoraggio introdotto è stato il DAS (Disease Activity Score) [64]. Si tratta di uno score che tiene conto del numero di articolazioni dolenti e tumefatte, degli indici di funzionalità e della valutazione globale del paziente sul suo stato di salute su una scala visiva analogica.

In origine il DAS utilizzava l'indice articolare di Ritchie (RAI) per contare la dolorabilità di 53 articolazioni e la tumefazione di 44 di esse. Il DAS28, più utilizzato per semplicità nella pratica clinica, impiega una conta articolare semplificata a 28 articolazioni che include: spalle, gomiti, polsi, MCF e IFP, interfalangea del 1° dito e ginocchia. Esclude invece: anche, caviglie e piedi. In entrambi vengono considerati anche il valore dei reattanti di fase acuta (VES o PCR) e una valutazione globale del paziente su una scala analogica visiva (VAS, da 0 a 100 mm). I quattro parametri vengono quindi sommati secondo le formule riportate in Tab.V [65]. Nella pratica clinica esistono dei calcolatori automatici di DAS e DAS28 che semplificano e velocizzano la valutazione. La remissione è definita per un DAS $\leq 1,6$ o un DAS28 $\leq 2,6$.

Tabella V. *Calcolo del DAS28 e identificazione delle soglie del grado di malattia*

Calcolo		
DAS28(VES) = $0,56 \times \sqrt{(AD28)} + 0,28 \sqrt{(AT28)} + 0,70 \times \ln(\text{VES}) + 0,014 \times \text{GH}$ (range: 0-9)		
DAS28(PCR) = $0,56 \times \sqrt{(AD28)} + 0,28 \sqrt{(AT28)} + 0,36 \times \ln(\text{PCR}+1) + 0,014 \times \text{GH} + 0,96$ (range: 1-9)		
DAS(VES) = $0,54 \times \sqrt{(\text{RAI})} + 0,065 (AT44) + 0,33 \times \ln(\text{VES}) + 0,0072 \times \text{GH}$		
DAS(PCR) = $0,54 \times \sqrt{(\text{RAI})} + 0,065 (AT44) + 0,17 \times \ln(\text{PCR}+1) + 0,0072 \times \text{GH} + 0,45$		
Conversione da DAS a DAS28: DAS28 = $(1,072 \times \text{DAS}) + 0,938$		
Categorie	DAS28	DAS
Remissione di malattia	$\leq 2,6$	$\leq 1,6$
Bassa attività di malattia	2,6-3,2	1,6-2,4
Moderata attività di malattia	3,2-5,1	2,4-3,7
Elevata attività di malattia	$> 5,1$	$> 3,7$

AT28, AT44: conta delle articolazioni tumefatte; AD28, AD44: conta delle articolazioni dolenti; GH: valutazione globale del paziente su una scala analogica visiva (0-100 mm). Sensibilità e specificità 87%.

Sulla base del miglioramento del DAS e DAS28 dal baseline all'endpoint di uno studio clinico, l'EULAR ha creato dei criteri di risposta alla terapia che sono stati utilizzati parallelamente ai criteri ACR nei trials clinici (*Tab.VI*) [68].

Tabella VI. *Criteri EULAR di risposta alla terapia, valori di DAS e DAS28*

DAS all'endpoint	DAS28 all'endpoint	Miglioramento nel DAS o DAS28 dal baseline		
		$\geq 1,2$	$> 0,6$ e $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 2,4$	$\leq 3,2$	Buono	Moderato	Nessuno
$> 2,4$ e $\leq 3,7$	$> 3,2$ e $\leq 5,1$			
$> 3,7$	$> 5,1$			

SDAI e CDAI

Il Simplified Disease Activity Index (SDAI) consiste nella somma numerica dei quattro componenti del DAS28, con l'aggiunta di una valutazione globale del medico. Il Clinical Disease Activity Index (CDAI) omette la PCR, consentendo quindi il suo calcolo anche qualora tale parametro non fosse disponibile [69]. Questo indice si rende utile per la valutazione dei pazienti che assumono farmaci (e.g. tocilizumab) in grado di interferire direttamente con la produzione epatica di PCR. La misurazione della risposta con altri indici, soprattutto negli studi di confronto con farmaci che non condividono la stessa azione, potrebbe diventare infatti un importante bias nella valutazione finale di tali studi.

I valori di cut-off per la remissione sono: SDAI ≤ 3.3 , CDAI ≤ 2.8 .

I valori per la Low Disease Activity sono: SDAI ≤ 11 , CDAI ≤ 10 .

CRITERI ACR

Il gruppo ACR ha prodotto dei criteri che potessero distinguere gli effetti di un trattamento rispetto al placebo nei trials clinici. Questi richiedono un miglioramento almeno del 20% (ACR20), 50% (ACR50), o 70% (ACR70) del

numero di articolazioni dolorabili e tumefatte, più 3 su 5 dei seguenti: valutazione globale del paziente, valutazione globale del medico, valutazione del dolore del paziente, health assessment questionnaire (HAQ) e valori dei reattanti di fase acuta (VES o PCR) [63,68].

Questi criteri hanno sostituito quelli proposti dall'American Rheumatism Association (ARA), che si basavano sull'assenza totale di rigidità mattutina, astenia, dolore, tumefazione articolare e negatività degli indici di flogosi [68].

TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Da più di un decennio l'approccio terapeutico all'Artrite Reumatoide è notevolmente cambiato. Fino alla fine degli anni '80-'90, il trattamento si basava sull'uso di FANS e steroidi, spesso a cicli, riservando i farmaci di fondo (al tempo era disponibile sostanzialmente solo il methotrexate) ai soli casi refrattari o recidivanti al trattamento anti-infiammatorio.

In quegli anni si è assistito alla cosiddetta inversione della piramide terapeutica, indicando i DMARDs, spesso anche in combinazione, come trattamento iniziale dell'AR e relegando gli anti-infiammatori e lo steroide a terapia di supporto nei momenti di riacutizzazione della malattia.

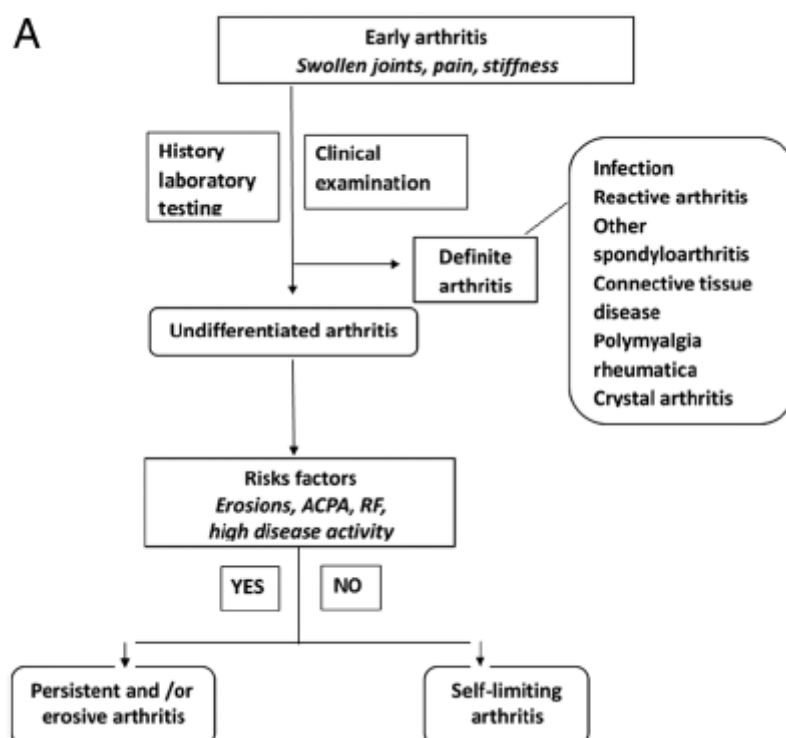
La terapia è comunque multidisciplinare, dovendo combinare presidi farmacologici (FANS, steroidi, DMARDs, farmaci biologici) e non farmacologici (riabilitazione, correzione chirurgica, approccio psicologico) [69].

Si raccomanda oggi un approccio "treat to target" [70] al fine di ottenere in tempi rapidi la remissione o una bassa attività di malattia. Diversi studi hanno

confermato che un trattamento aggressivo e precoce è in grado di ritardare o addirittura impedire l'instaurarsi del danno articolare radiologico [70].

Per intraprendere una terapia precoce è quindi fondamentale una diagnosi precoce, in grado di individuare quei pazienti a rischio di evoluzione verso una franca AR ad esito sfavorevole rispetto a quelli destinati probabilmente a rimanere in uno stadio di artrite indifferenziata o di *mild arthritis* [39]. E' stato pubblicato recentemente l'algoritmo basato sulle ultime raccomandazioni dell'EULAR (update 2016) (Figura4).

Figura 4: *Diagnosi e prognosi dell'early arthritis - Algoritmo basato sulle raccomandazioni EULAR 2016*



I farmaci utilizzati nell'AR sono finalizzati a ridurre l'infiammazione e il conseguente danno strutturale. Per definizione sono chiamati DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs). Possono essere classificati in DMARDs sintetici e DMARDs biologici. I DMARDs sintetici sono classificati a loro volta in DMARDs sintetici convenzionali e DMARDs sintetici target [71]. Quest'ultimi sono rappresentati da farmaci con un altro meccanismo d'azione e il target principale è rappresentato dalle proteine JAK (descritti nel capitolo precedente).

DMARDs sintetici convenzionali

I DMARDs sono agenti chiave nella terapia dell'AR, riducono la sinovite e la flogosi sistemica, migliorano la funzionalità articolare e sono in grado di ridurre la progressione radiologica della malattia.

METHOTREXATE

È un potente immunosoppressore che agisce come analogo delle purine inibendo in modo competitivo e reversibile la diidrofolato reduttasi. La sua azione è maggiore sulle cellule ad alto tasso di replicazione. Considerata la notevole efficacia e i numerosi dati di sicurezza disponibili in letteratura viene considerato il farmaco di prima scelta nella trattamento dell'AR [72-76]. Può essere somministrato per via orale oppure, preferibilmente, per via intramuscolare o sottocutanea. Nel corso del trattamento è importante monitorare l'emocromo (per la possibile insorgenza di leucopenia o di pancitopenia) e la funzionalità epatica. Incrementi delle transaminasi oltre 3 volte il range di normalità impongono la sospensione del farmaco o quantomeno una riduzione del suo dosaggio.

LEFLUNOMIDE

E' anch'esso un potente immunosoppressore che agisce inibendo la formazione delle pirimidine. La sua azione è maggiore sulle cellule ad alto tasso di replicazione. Fino a pochi anni fa considerato un farmaco efficace come monoterapia di prima linea, nelle ultime linee guida americane è stato proposto anche nelle terapie di combinazione con il methotrexate. [77-78] Anche in questo caso è importante controllare l'emocromo (per possibili interferenze sulla sintesi sia della linea mieloide che linfoide) e la funzione epatica. L'uso cronico può accompagnarsi a rialzi pressori che possono determinare la sospensione del trattamento.

CICLOSPORINA

E' un farmaco efficace nell'AR ma soprattutto nella AP, utilizzato prevalentemente in Europa (tant'è che non viene indicato nelle linee guida americane). [76] L'alta frequenza di eventi avversi, prevalentemente ipertensione, nefrotossicità ed ipertricosi, ne limita talvolta l'utilizzo nella pratica clinica.

SULFASALAZINA

La sulfasalazina è un farmaco generalmente ben tollerato ma con una blanda azione sull'AR. La potenza relativamente bassa ed il ridotto numero di studi a supporto della sua efficacia fanno sì che nelle linee guida il farmaco venga raccomandato solo in assenza di fattori prognostici sfavorevoli [76,79]. Il numero elevato di compresse da assumere per raggiungere il dosaggio terapeutico (fino a 6 cpr/die) può compromettere la compliance da parte del paziente.

Viene spesso consigliato come farmaco nelle terapie di combinazione [81]. Nel corso della terapia è importante monitorare l'emocromo (descritte agranulocitosi) e sospendere il trattamento in caso di comparsa di eruzioni cutanee.

IDROSSICLOROCHINA

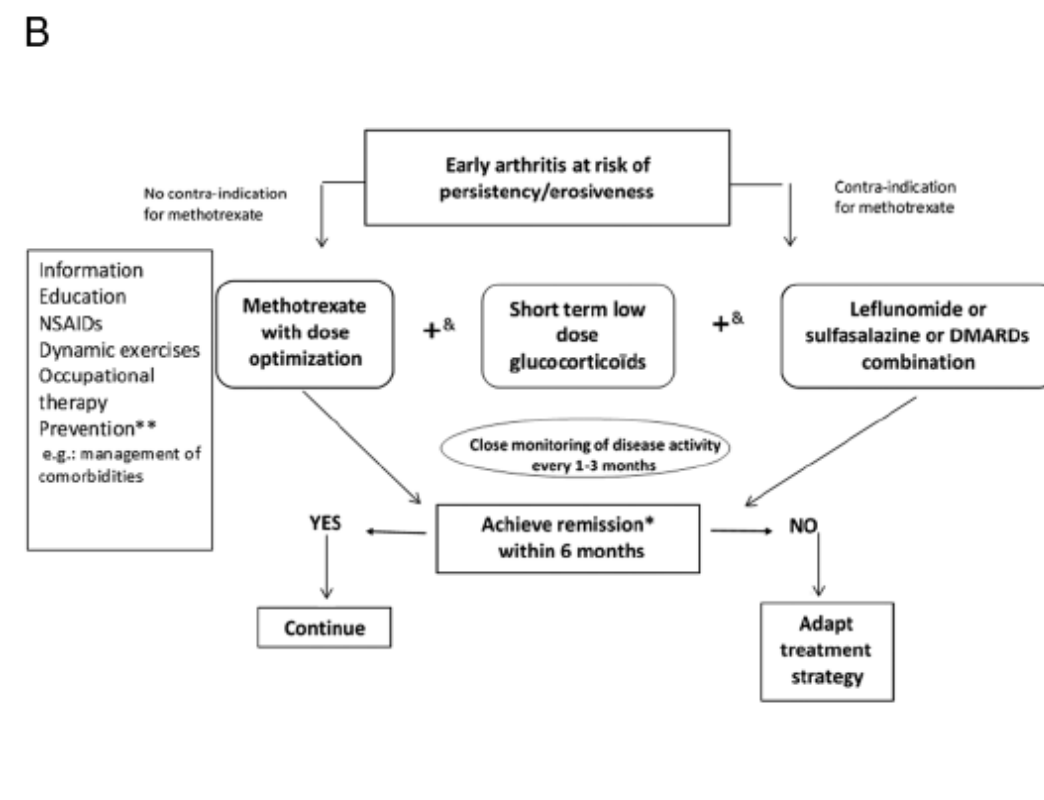
I farmaci antimalarici (idrossiclorochina e cloroquina) sono spesso utilizzati nel trattamento dell'AR, soprattutto nelle terapie di associazione [76,81]. Tuttavia non è chiaro se conferiscano un'efficacia aggiuntiva alla terapia e non sono molto efficaci nel rallentare il danno strutturale. In monoterapia, analogamente a quanto accade per la sulfasalazina, conservano un valore terapeutico solo nei pazienti con malattia molto lieve o che hanno controindicazioni all'uso di altri DMARDs. Nell'uso cronico è necessario monitorare il fondo dell'occhio per la possibile formazione di depositi retinici (rischio presente soprattutto per dosaggi superiori a 400 mg/die).

AZATIOPRINA

L'azatioprina è un altro farmaco immunosoppressore in grado di ridurre l'attività della malattia. Tuttavia non sono stati pubblicati dati positivi sull'effetto del farmaco sulla progressione radiologica e lo stato funzionale a lungo termine. Nella pratica clinica l'alto livello di tossicità (soprattutto ematologica ed epatica) ne limita l'utilizzo. Nei pazienti con morbo di Chron, trattati con una terapia di associazione che prevedeva adalimumab ed azatioprina, sono stati descritti un numero significativo di linfomi a cellule T. Questo dato influenza negativamente la scelta dell'azatioprina anche nei pazienti reumatologici.

Le più recenti raccomandazioni EULAR hanno proposto la strategia terapeutica dell' early AR . Nella figura 5 è riportato l'algoritmo proposto.[39].

Figura 5 : *Strategia terapeutica – Algoritmo EULAR 2016*



DMARDs biologici

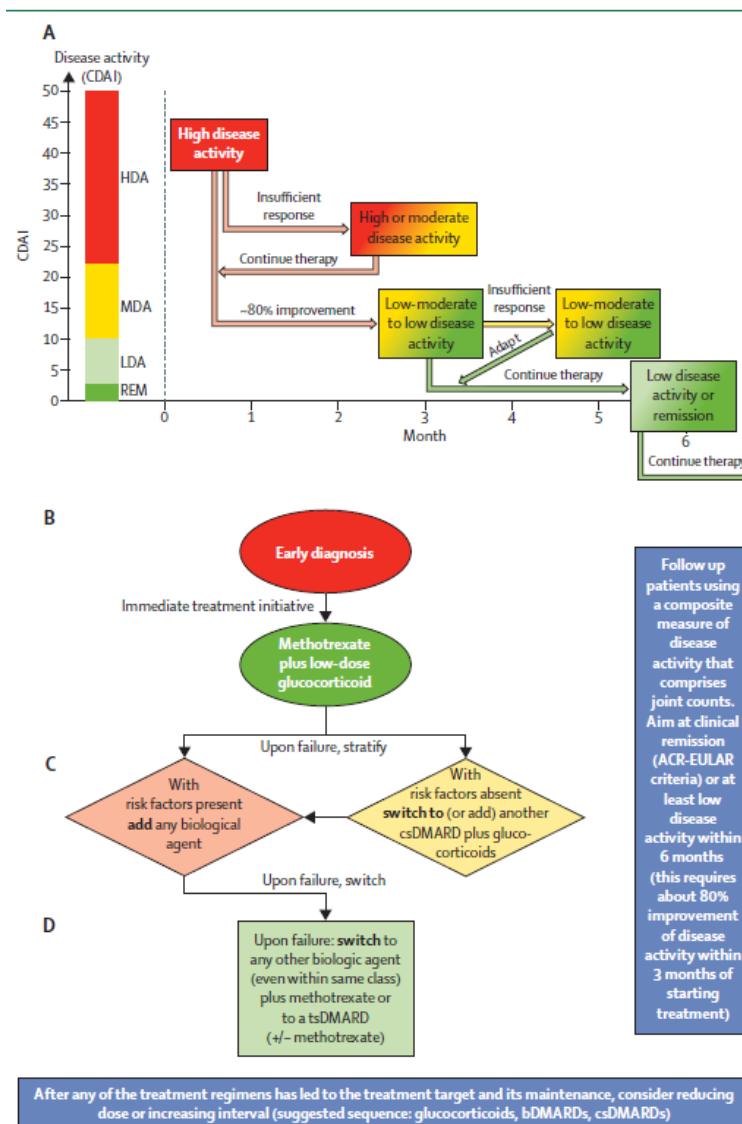
Di recente sono stati introdotti nella terapia dell'AR anche i farmaci biologici; questi sono molecole, ottenute con la tecnologia del DNA ricombinate, in grado di bloccare selettivamente una citochina od una particolare interazione cellulare individuate come punti chiave nella patogenesi della malattia.

I farmaci biologici hanno permesso la remissione clinica in un'alta percentuale di pazienti e si sono dimostrati capaci di rallentare (in alcuni casi e condizioni bloccare) la progressione radiologica dell'artrite. Quelli attualmente in commercio

per l'AR hanno come bersagli molecolari il TNF α (Tumor Necrosis Factor α), il recettore per l'interleuchina 1, il recettore per l'IL-6, il CD-20, il CD-80 ed il CD-86 (noti anche come B7-1 e B7-2, entrambi fondamentali per la co-stimolazione linfociti B - linfociti T) [83].

ACR ed EULAR hanno stilato un documento congiunto sulle raccomandazioni per l'uso dei DMARDs e degli agenti biologici, al fine di garantire una gestione uniforme e guidata dalla *evidence based medicine*, con l'obiettivo di ottenere una bassa attività di malattia, o ancor meglio la remissione, nel maggior numero di pazienti con AR [84,85].

Figura 6 : Approccio terapeutico dell'AR- Algoritmo EULAR 2013-2014



In particolare nei pazienti con durata di malattia < 6 mesi (AR Early) viene raccomandato come primo approccio l'utilizzo di DMARDs in monoterapia sia che presentino un'attività di malattia bassa che moderata-elevata, purché in assenza di fattori prognostici sfavorevoli. Il ricorso ad una terapia di combinazione (due-tre DMARDs) è raccomandato nei pazienti con attività di malattia moderata o elevata in assenza di fattori prognostici negativi. Per quest'ultima categoria le linee guida prevedono la possibilità di introdurre un anti-TNF α . La regolamentazione Italiana prevede l'utilizzo del biologico sempre in seconda linea, dopo l'insuccesso della terapia con uno o più farmaci di fondo.

In tutti i pazienti con AR di più lunga durata (>6 mesi o che soddisfa i criteri di classificazione ACR 1987) viene raccomandato di iniziare la terapia con un DMARD (in monoterapia o in terapia di combinazione con predilezione per il methotrexate) e rivalutare clinicamente il paziente ogni 3 mesi. In caso di mancata risposta o risposta insufficiente dopo 3 mesi, viene consigliato di potenziare il dosaggio del methotrexate o di aggiungere idrossiclorochina o leflunomide. Tuttavia, nel caso in cui il paziente abbia dei fattori prognostici negativi o un'attività di malattia ancora media-elevata è possibile avviare un trattamento con biologico senza tentare di modificare la terapia con DMARDs. Il farmaco biologico è inoltre raccomandato in quei pazienti in cui, nonostante il potenziamento della terapia di fondo, non sia stato ottenuto il target terapeutico della remissione.

In Italia, Europa e USA sono stati attualmente approvati per il trattamento dell'AR cinque anti-TNF α : infliximab (originator, biosimilare), etanercept (originator, biosimilare), adalimumab, golimumab e certolizumab la cui descrizione è riportata nel capitolo precedente.

Tutti questi farmaci hanno dimostrato una maggiore efficacia quando somministrati insieme a methotrexate sia sul profilo clinico, ma soprattutto nell'inibizione del danno radiologico [86]. Negli studi ASPIRE (Infliximab), PREMIER (Adalimumab), TEMPO (Etanercept), GO-BEFORE (Golimumab) e FAST4WARD (Certolizumab) in alcuni pazienti era stata ottenuta la remissione clinica e livelli di remissione maggiori erano associati con una migliore funzionalità fisica e con l'arresto della progressione radiografica (forse addirittura con la riparazione). Non esistono studi di confronto diretto, ma l'efficacia dei diversi anti-TNF α , valutata indirettamente sulle risposte cliniche (DAS28, ACR20, ACR50, ACR70), appare sovrapponibile se si considerano le medesime categorie di pazienti.

I biologici a diverso meccanismo d'azione ad oggi prescrivibili per il trattamento dell'AR sono: Abatacept, Tocilizumab, Anakinra e Rituximab. [85].

1.3.2. SPONDILITE ANCHILOSANTE

DEFINIZIONE

La Spondilite Anchilosante, precedentemente nota come morbo di Bechterew e malattia di Marie-Strümpell, è una malattia infiammatoria cronica che coinvolge il rachide e in misura variabile le articolazioni periferiche, nonché strutture extra-articolari [87]. E' una patologia appartenente alle Spondiloartropatie (SpA) sieronegative (negatività per il Fattore Reumatoide); queste sono caratterizzate da una forte predisposizione genetica in cui si ritiene giochino un ruolo chiave diversi meccanismi autoimmuni. La completa fusione delle articolazioni della colonna comporta un'assoluta rigidità, condizione nota come *colonna a canna di bambù* per il peculiare aspetto radiologico del rachide [88].

Non vi è alcuna cura definitiva, sebbene diversi presidi, farmacologici e non, possano ridurre notevolmente la sintomatologia e lo stato doloroso [88].

Il gruppo delle spondiloartropatie comprende, oltre alla SA, l'artrite psoriasica, l'artrite reattiva, l'artrite associata a malattie infiammatorie croniche (rettocolite ulcerosa e morbo di Crohn) e altre forme che sfuggono a criteri classificativi specifici e vengono pertanto definite indifferenziate. Queste patologie hanno in comune un'anamnesi personale positiva per psoriasi, malattia infiammatoria cronica intestinale, uretrite, cervicite e diarrea. E' molto frequente la familiarità.

Nella Spondilite Anchilosante, infatti, la variante genetica HLA-B27 del complesso maggiore di istocompatibilità ha una frequenza del 95% (nelle altre SpA ha una frequenza comunque considerevole, ma nettamente inferiore); altri geni predisponenti sono in corso di identificazione [90].

EPIDEMIOLOGIA E GENETICA

La prevalenza della SA nel continente europeo è dello 0,3-0,5%; l'intero gruppo di SpA raggiunge l'1-2% (dato del tutto comparabile a quello dell'AR) [89].

E' più frequente nel sesso maschile (rapporto 3:1), anche se diverse scuole reumatologiche siano convinte che la prevalenza nel sesso femminile sia sottostimata, poiché queste pazienti generalmente presentano una sintomatologia più lieve [89].

L'esordio della malattia ha un picco d'incidenza tra i 15 e 25 anni [90] e si stima che vi sia un lasso di tempo di circa 6-8 anni fra l'esordio del dolore infiammatorio e la diagnosi definitiva di SA [90].

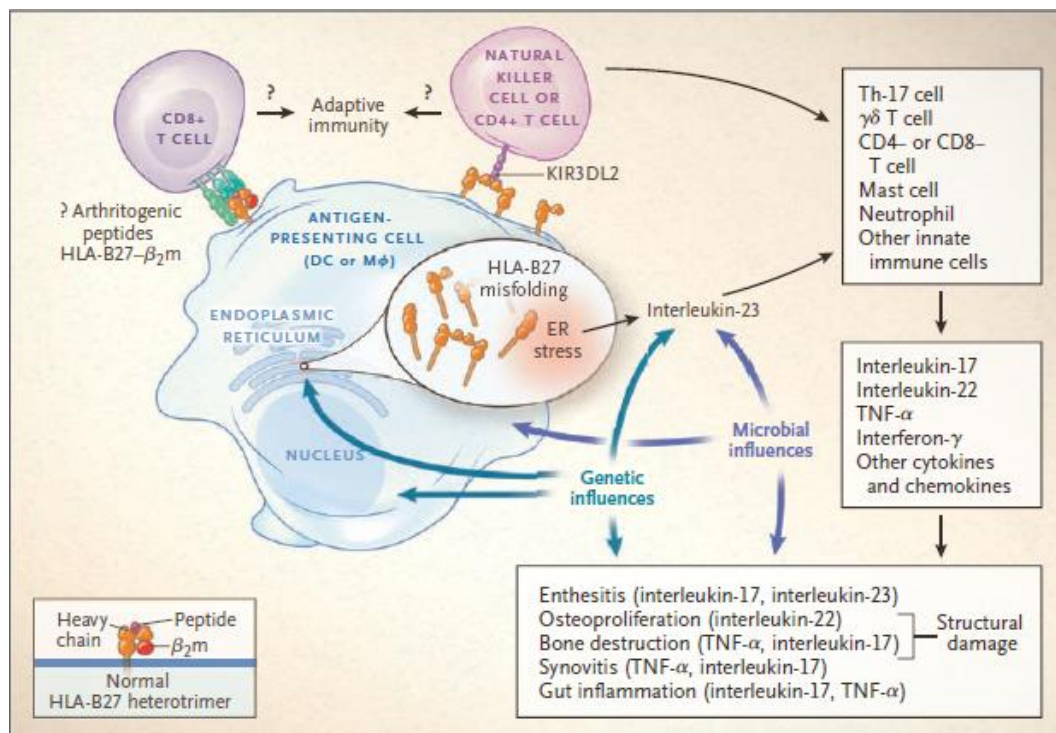
La patologia ha un impatto socio-economico sostanziale sul paziente e sulla società; è ben noto infatti che la disabilità fisica comporti perdita di produttività e ricorso maggiore alle risorse sanitarie [88].

La correlazione con l'HLA-B27 è ormai nota e descritta da diversi studi genetici [90].

PATOGENESI

Le basi della correlazione tra HLA B27 e la spondiloartrite rimangono tuttora inspiegabili [87]. Sono state descritte in letteratura diversi meccanismi patogenetici (figura) che implicano l'abnorme funzione delle cellule dendritiche e dei macrofagi. L'aberrazione del HLAB27 facilita la produzione del IL -17 da parte dei linfociti T CD4. Inoltre è stato ipotizzato che l'HLAB27 può generare una risposta immunitaria che promuove la disbiosi intestinale contribuendo ulteriormente al mantenimento dello stato infiammatorio con la successiva produzione delle citochine proinfiammatorie come esempio IL-17, IL-23, TNF-a, IFG.

Figura 7: *Meccanismi patogenetici nella spondiloartrite.*



DIAGNOSI

La manifestazione clinica della SA compare in modo graduale, solitamente intorno alla seconda decade di vita e tipicamente è caratterizzata da sintomatologia algica infiammatoria con rigidità localizzate a livello dell'intero rachide o, più frequentemente, limitate alla zona dorso-lombare nel maschio e cervicale nella femmina [89].

Frequenti sono altre manifestazioni muscolo-scheletriche come l'artrite periferica, l'entesite, le tendiniti recidivanti, la dattilite, e l'edema improntabile distale. La figura riporta le classificazioni delle spondiloartriti, quella classica e quella più recente. (tabella VII).

Tabella VII: *Classificazione delle spondiloartriti*

Table 1. Current and Classic Classifications of Spondyloarthritis.*
Current classifications
Axial spondyloarthritis
With radiographic sacroiliitis
Without radiographic sacroiliitis
Sacroiliitis on MRI
HLA-B27 positivity plus clinical criteria
Peripheral spondyloarthritis
With psoriasis
With inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis)
With preceding infection
Without psoriasis or inflammatory bowel disease or preceding infection
Classic classifications
Ankylosing spondylitis
Reactive arthritis (infection-associated arthritis)
Psoriatic spondyloarthritis
Predominantly peripheral
Predominantly axial
Enteropathic spondyloarthritis (associated with inflammatory bowel disease)
Predominantly peripheral
Predominantly axial
Juvenile-onset spondyloarthritis (enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis)
Undifferentiated spondyloarthritis

L'artrite periferica si verifica nel 30-50% dei casi: generalmente si tratta di una mono-oligo-artrite asimmetrica che coinvolge preferenzialmente le grandi articolazioni. Frequentemente all'artrite si associano entesiti e/o tendiniti (prevalentemente dei talloni, gomiti, cresta iliaca e sterno) recidivanti che, peraltro, possono essere manifestazioni isolate della malattia [91]. La dattilite (o "dito a salsicciotto", dato da una tenosinovite dei flessori) è patognomica delle SpA, ma presente solo in circa il 30% dei casi.

Nelle forme giovanili, non è insolito l'interessamento isolato delle articolazioni sacroiliache; in questi casi l'espressione clinica più tipica è data dalla sciatica mozza (o glotalgia basculante).

Meno frequenti, ma di notevole importanza clinica, si possono verificare aortite, insufficienza aortica, fibrosi degli apici polmonari, dolore toracico ed ectasia delle guaine delle radici nervose sacrali [94].

La spondilite si manifesta attraverso il coinvolgimento infiammatorio a carico delle articolazioni interapofisarie posteriori delle vertebre ed a livello dell'inserzione dell'anulus fibroso all'entesi, determinando erosione del corpo vertebrale con sclerosi ossea reattiva e formazione di ponti ossei intervertebrali, con progressione delle lesioni in direzione ascendente.

Dal momento che i segni e i sintomi iniziali non sono specifici di SA, spesso la diagnosi arriva in ritardo di diversi anni [88]. Inoltre l'evidenza radiografica di sacroileite compare solo tardivamente [99]. Si stima che la sacroileite sia presente in circa il 90% dei pazienti.

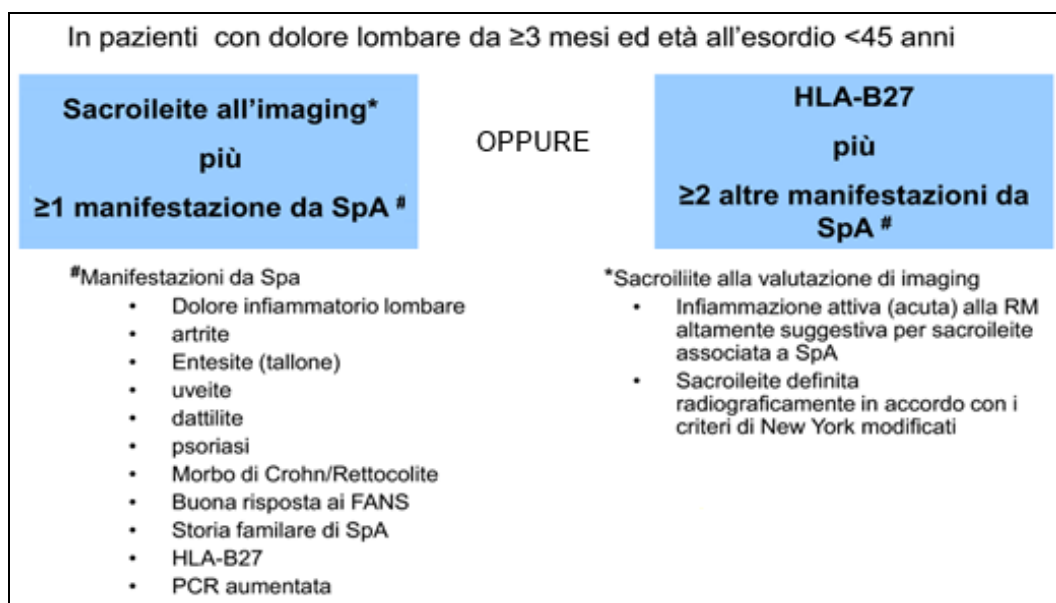
I criteri diagnostici utilizzati inizialmente erano quelli di New York modificati [88]. Tali criteri classificano un paziente come affetto da SA se sono soddisfatti almeno un criterio clinico e un criterio radiologico tra i seguenti (*Tab.VIII*) [89]. I criteri di New York modificati sono in grado di identificare bene la malattia stabilizzata, mentre non sono sufficientemente sensibili per le fasi precoci della patologia, quando i segni radiografici non sono ancora presenti [88].

Per la necessità di favorire una diagnosi precoce l'ASAS ha sviluppato recentemente nuovi criteri classificativi per la SpA assiale; questi sono riportati in figura .

Tabella VIII. Criteri di New York modificati (1984)

1. Criteri clinici:
<ul style="list-style-type: none"> a. Dolore lombare e rigidità da almeno 3 mesi che migliora con l'esercizio, ma non trova sollievo con il riposo. b. Limitazione della mobilità del tratto lombare nei piani sagittale e frontale. c. Limitazione dell'espansione toracica rispetto ai normali valori correlati per sesso ed età.
2. Criteri radiografici:
<ul style="list-style-type: none"> a. Sacroileite di grado ≥ 2 bilateralmente b. Sacroileite di grado 3-4 unilateralmente

Figura 8 . Criteri ASAS per la SpA assiale [94]. Sensibilità 82,9%, specificità 84,4%. Solo imaging: sensibilità 66,2%, specificità 97,3%. Criteri ASAS per la diagnosi della spondiloartrite assiale



In questi criteri, per la prima volta in reumatologia, la risonanza magnetica gioca un ruolo centrale in un set di criteri classificativi [98, 100].

Il punto cruciale di questi criteri è la presenza di lombalgia cronica ad esordio precoce (<45 anni). Un paziente può essere classificato come affetto da SpA

assiale se è presente sacroileite all'imaging (radiografia o risonanza magnetica) insieme ad almeno un'ulteriore caratteristica di SpA, oppure, in assenza di sacroileite all'imaging, se sono presenti l'HLA-B27 più almeno due ulteriori caratteristiche di SpA. All'evidenza di sacroileite alla risonanza è stato dato molto più peso rispetto alla sacroileite radiografica. Il risultato della RMN viene considerato positivo qualora riveli aree di edema midollare osseo localizzate in sedi tipiche, come le zone periarticolari delle sacroiliache, altamente suggestive di sacroileite associata a SpA. I criteri possono probabilmente essere di ausilio nella diagnosi, anche se non devono essere intesi come criteri diagnostici [88]. In futuro la risonanza magnetica, subordinatamente ad un training adeguato dei reumatologi, renderà più agevole la diagnosi precoce delle SpA assiali [88].

MISURE DI OUTCOME

Sono stati proposti ad ora diversi sistemi di misurazione dell'attività di malattia, basati sia su osservazioni e rilevazioni mediche sia su questionari rivolti al paziente, al fine di tracciare un quadro sull'andamento e l'evoluzione della patologia ad ogni visita ambulatoriale.

Un questionario a punteggio, indice di attività di malattia, ancora oggi fondamentale sia nella pratica clinica quotidiana che negli studi clinici è il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index (BASDAI) (Figura 5) [101].

Figura 9. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index (BASDAI) [95].

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, Whitlock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index. J Rheumatol 1994; 21: 2286-91.

Vorremmo che Lei rispondesse a ciascuna domanda indicando la risposta con una crocetta sulla linea graduata da 0 a 100.
Tutte le domande si riferiscono a come si è sentito nell'ultima settimana

1. Come indicherebbe il grado di stanchezza e/o di affaticamento

ASSENTE |-----| FORTISSIMO
 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

2. Come indicherebbe il grado di dolore che ha provato a livello del collo, della schiena e delle anche

ASSENTE |-----| FORTISSIMO
 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

3. Come indicherebbe il grado di dolore che ha provato a livello delle altre articolazioni (escluse il collo, la schiena e le anche)

ASSENTE |-----| FORTISSIMO
 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

4. Come indicherebbe il fastidio che lei prova nei punti che risultano dolorosi al contatto o alla pressione

ASSENTE |-----| FORTISSIMO
 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

5. Come indicherebbe l'intensità della rigidità che Lei prova al risveglio

ASSENTE |-----| FORTISSIMA
 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

6. Qual è la durata della rigidità che Lei prova al risveglio (espressa in minuti)

0 |-----| 120 o più minuti
 30 60 90

Un paziente viene definito con malattia non attiva se il BASDAI è inferiore a 4.

Una riduzione del BASDAI di almeno 2 punti viene ritenuta una risposta clinica efficace [102].

Il Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) è un indice metrico per valutare e definire modificazioni significative nella mobilità della colonna.

Valuta la distanza trago-parete, la flessione lombare, la rotazione cervicale, la latero-flessione lombare e la distanza intermalleolare [103,].

Un indice di funzionalità facile, veloce da completare e affidabile è il Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), un altro questionario che indaga le principali funzioni fisiche del paziente attribuendo ad ognuna un punteggio. Chiede ad esempio se il paziente sia in grado di svolgere le comuni attività della vita quotidiana, come alzarsi da una sedia, salire le scale, vestirsi autonomamente e così via.

Il BASFI rappresenta la media dei 10 punteggi ottenuti [104].

Il gruppo ASAS ha definito la risposta alla terapia in base all'effetto su quattro parametri: il dolore e la valutazione globale del paziente, la funzionalità e l'infiammazione. I primi due sono valutati ciascuno con una scala analogica da 0 a 10. La funzionalità è valutata con il BASFI, mentre l'infiammazione è valutata preferenzialmente con la media delle domande 5 e 6 del BASDAI (intensità e durata della rigidità) [105].

Sono evidentemente possibili diversi livelli di risposta, codificati in base alla percentuale di miglioramento nei 4 parametri sopra citati.

ASAS20 prevede un miglioramento $\geq 20\%$ (o ≥ 1 unità in una scala da 0 a 10) in almeno 3 su 4 parametri e il non peggioramento del 20% o più (o ≥ 1 unità) nel restante [106].

Risposte cliniche più consistenti si ottengono al raggiungimento di una risposta superiore al 50% (ASAS50) o del 70% (ASAS70), con un miglioramento assoluto ≥ 20 (in una scala da 0 a 100) in pazienti in trattamento con biologici [106].

Recentemente, alla luce della nuova classificazione ASAS della SpA assiale [107], il gruppo ASAS ha cercato di migliorare la valutazione dell'attività di malattia con un indice composito. Questo nuovo Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) si basa sui seguenti domini: dolore lombare complessivo (domanda 2 del BASDAI), giudizio globale del paziente, dolore / tumefazione

periferica (domanda 3 del BASDAI), durata della rigidità mattutina (domanda 6 del BASDAI) e PCR (o in alternativa, VES) [106].

In analogia al calcolo del DAS per l'artrite reumatoide, un algoritmo permette il calcolo del punteggio.

La malattia inattiva (equivalente alla remissione clinica) è stata definita per un punteggio <1.3 (Fig.6) [107].

Figura 10. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS).*

ASDAS_{PCR}				
$0.12 \times \text{dolore spinale totale}$	+	$0.06 \times \text{durata rigidità mattutina}$	+	$0.11 \times \text{giudizio globale paziente}$
			+	$0.07 \times \text{dolore/tumefazione periferica}$
				$+ 0.58 \times \text{Ln(PCR+1)}$
ASDAS_{VES}				
$0.08 \times \text{dolore spinale totale}$	+	$0.07 \times \text{durata rigidità mattutina}$	+	$0.11 \times \text{giudizio globale paziente}$
			+	$0.09 \times \text{dolore/tumefazione periferica}$
				$+ 0.29 \times \sqrt{\text{VES}}$

IMAGING

Radiografia

La radiologia convenzionale è stata di fondamentale importanza per la diagnosi della SA per diversi decenni. La neoapposizione ossea, in termini di sindesmofiti ed anchilosi della colonna vertebrale, è un elemento patognomonico della SA.

Le tipiche modificazioni strutturali delle articolazioni sacroiliache (quali sclerosi, erosioni ed anchilosi) hanno quindi fatto parte dei criteri diagnostici e classificativi per quasi 50 anni [108].

La complicata anatomia delle articolazioni sacroiliache, le loro alterazioni degenerative correlate all'età e la bidimensionalità della radiologia tradizionale possono determinare problemi di diagnosi differenziale [110,111].

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La radiografia convenzionale è di solito eseguita come screening iniziale, mentre la RM può essere di ausilio nei casi dubbi, anche nell'ottica di limitazione le radiazioni [111]. Inoltre questo esame permette la diagnosi precoce della SA. I nuovi criteri di classificazione per la SpA assiale hanno recentemente inserito l'infiammazione delle sacroiliache, rilevata con la RM, come criterio maggiore per quel che riguarda l'imaging [109]. Al momento, una refertazione positiva può essere considerata attendibile e specifica solamente se effettuata da personale esperto [112,113].

Tomografia computerizzata (TC)

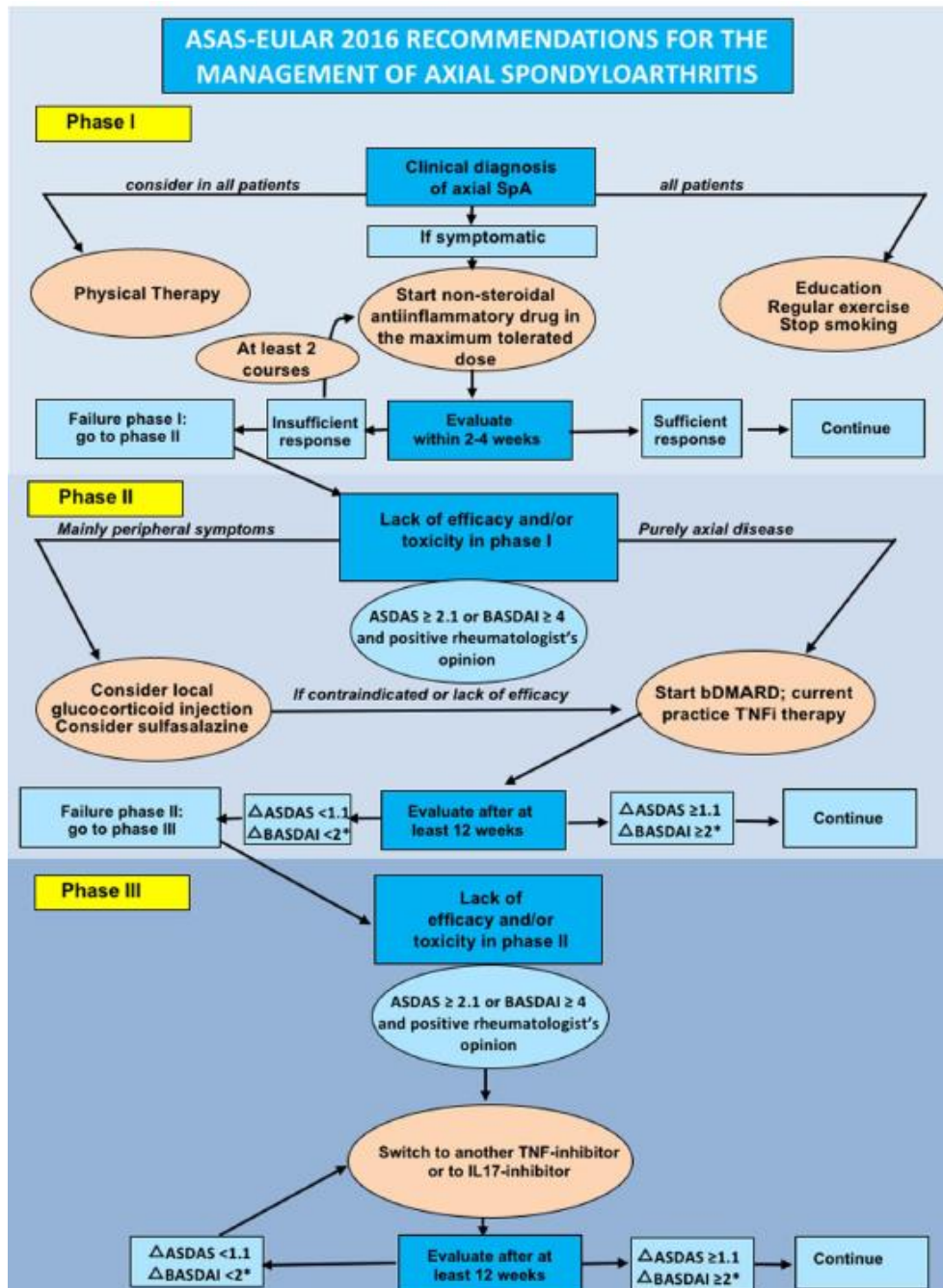
La tomografia computerizzata (TC) è considerata il gold-standard per valutare le modificazioni strutturali delle articolazioni sacroiliache [109], tuttavia non rappresenta un'esame necessario per la diagnosi di SA.

TRATTAMENTO DELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

L'approccio terapeutico alla spondilite anchilosante è multidisciplinare, partendo dalla semplice educazione del paziente fino alla chirurgia tesa alla correzione delle deformità e al ripristino della mobilità articolare. Le linee guida recenti

ASAS-EULAR 2016 [114] propongono un algoritmo terapeutico che è presentato nella figura 11.

Figura 11 Raccomandazioni ASAS- EULAR 2016 per la gestione della spondiloartrite assiale



La terapia ha un duplice scopo: il controllo della sintomatologia dolorosa da un lato, la limitazione della progressione della malattia dall'altro.

L'introduzione dei farmaci biologici anti-TNF α ha costituito il più grande progresso degli ultimi 50 anni nel trattamento della SA [116], insieme all'introduzione della risonanza magnetica nella gestione della patologia [116]. Fino a poco tempo fa, infatti, le opzioni terapeutiche per la SA erano limitate. I capisaldi del trattamento erano una regolare fisioterapia e i farmaci anti-infiammatori non steroidei. I DMARDs e i corticosteroidi non hanno dato alcuna dimostrazione di efficacia nella SA.

FISIOKINESITERAPIA

Uno dei capisaldi del trattamento non farmacologico dei pazienti affetti da SA è l'educazione del paziente ed un esercizio fisico regolare. Il trattamento prevede il controllo posturale (sia a riposo che durante l'attività lavorativa), la mobilizzazione del rachide e il rinforzo dei muscoli ad attività antagonista rispetto alla progressione delle deformità. Una fisioterapia supervisionata, sia essa effettuata con esercizi a terra o in acqua, singolarmente o in gruppo, è risultata essere più efficace degli esercizi fatti da soli a casa.

ANTI-IFIAMMATORI NON STEROIDEI

I FANS ed i COX-2 inibitori, sono raccomandati come trattamento farmacologico di prima linea per la SA nei pazienti affetti da dolore e rigidità [115,117].

Nella scelta di un trattamento prolungato con FANS tradizionali o COXIB è importante tenere conto del rischio gastrointestinale del paziente. I COXIB, a parità di rischio cardiovascolare, garantiscono un minor rischio di sanguinamento, ulcere e perforazioni rispetto al FANS tradizionale [117].

Esistono inoltre evidenze che l'uso continuativo di anti-infiammatori (celecoxib per 2 anni rispetto ad un utilizzo al bisogno) è in grado di ridurre la progressione radiologica della malattia in pazienti in fase attiva [118].

Questo dato è particolarmente rilevante se si considera il fatto che fino ad ora gli anti TNF (unici farmaci biologici fino a poche settimane fa approvati per la SA), a meno che non siano stati utilizzati in fase pre-radiografica, non sono stati in grado di dimostrare alcun effetto sulla progressione del danno articolare nella SA.

Dati molto interessanti vengono dagli studi con secukinumab in cui per la prima volta è stato osservato un rallentamento della progressione radiografica. Questo conferma il ruolo patogenetico essenziale dell'IL17 in questa patologia

CORTICOSTEROIDI

Le linee guida consigliano le infiltrazioni di glucocorticoidi, in caso di artriti periferiche associate, nelle sedi locali di infiammazione muscolo-scheletrica. Non vi sono invece evidenze concrete sull'efficacia degli steroidi sistemici nella malattia assiale.

DMARDs sintetici

I DMARDs, compreso il methotrexate, contrariamente a quanto accade per altre malattie reumatologiche (artrite reumatoide in primis), non sono indicati nella spondilite anchilosante. Il loro utilizzo viene generalmente riservato a quei pazienti che presentano uno spiccato coinvolgimento articolare. Tra i DMARDs usati nel trattamento della spondilite anchilosante, la sulfasalazina è quella più studiata ed utilizzata, tuttavia la sua efficacia non è ancora stata definita in maniera univoca. I dati disponibili in letteratura, infatti, sono molto discordanti [119].

FARMACI BIOLOGICI

In Italia sono stati approvati per la SA infliximab, etanercept [92], adalimumab [120], golimumab [121], certolizumab e, del tutto recentemente, secukinumab [30]. Attualmente, non c'è evidenza a supporto dell'utilizzo di altri farmaci biologici oltre agli anti-TNF α , come è stato dimostrato in due studi sull'utilizzo di rituximab ed abatacept nella SA, che non hanno dato effetti positivi [122,123].

L'uso è subordinato al fallimento di una terapia con almeno due anti-infiammatori (FANS o COXIB) utilizzati alla dose massima o massima tollerata per almeno 4 settimane.

1.3.3. ARTRITE PSORIASICA

DEFINIZIONE

L'Artrite Psoriasica (AP) è una malattia sistemica cronica su base autoimmune, associata o meno a psoriasi cutanea, caratterizzata da infiammazione delle articolazioni e delle strutture adiacenti.

L'AP è in realtà un'entità clinica di recente descrizione. Tradizionalmente è stata definita come un'artrite infiammatoria, sieronegativa, in genere associata con la psoriasi [124].

Inizialmente, le artriti infiammatorie che si verificavano in presenza di psoriasi erano considerate come una manifestazione di una AR in pazienti che avevano in contemporanea la malattia cutanea [125].

La AP è emersa come entità clinica separata dall'AR solo in seguito alla scoperta del fattore reumatoide nel 1948 [126] e grazie al lavoro pionieristico di Wright, che descrisse per la prima volta una forma particolare di artrite. Questa, si distingueva per il frequente coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali di mani e piedi con erosione e riassorbimento delle falangi terminali, coesistente sacroileite e presenza di forme altamente mutilanti [127]. E' stata riconosciuta dall'ARA come malattia reumatica distinta solamente nel 1964 [128].

Originariamente sono state descritte cinque forme cliniche di AP:

- oligoartrite asimmetrica (70%);
- poliartrite simil-AR (20%);
- artrite a coinvolgimento prevalentemente assiale (spondilite);
- artrite prevalentemente periferica che coinvolge le IFD (5%);

- artrite mutilante (5%) [129].

La prevalenza esatta di questi pattern è variabile e sebbene sia stato affermato che la maggioranza dei pazienti presenti la forma oligoarticolare [130], è stato visto che con una maggior durata di malattia i pazienti tendono a sviluppare il pattern poliarticolare [131]. Questi sottogruppi si riferiscono quindi per lo più alla malattia all'esordio e non possono essere usati nella classificazione della AP quando la malattia è più datata.

EPIDEMIOLOGIA

L'esatta prevalenza della AP è sconosciuta, sia perché per molti anni non sono stati disponibili dei criteri diagnostici ampiamente accettati, sia perché l'eterogeneità della malattia fa sì che anche per gli esperti talvolta risulti difficile formulare una diagnosi corretta all'esordio [131]. La prevalenza stimata nella popolazione generale è intorno all'1%, simile a quella dell'AR [132]. La maggior parte dei pazienti (circa il 70%) sviluppa la psoriasi prima del coinvolgimento articolare; nel 15% dei casi l'artrite precede più di 1 anno l'insorgenza di psoriasi, e in circa il 15% le due condizioni si verificano entro 12 mesi l'una dall'altra [133,134]. Il 2-3% della popolazione generale è affetto da psoriasi. La prevalenza di artrite in questi pazienti varia ampiamente a seconda delle casistiche considerate (tra il 6% e il 42%) [134]. In media si stima che circa il 30% dei pazienti con psoriasi sviluppi l'artrite [133]. L'esordio dell'AP avviene in genere tra i 30 e i 55 anni, senza differenze fra maschi e femmine [134].

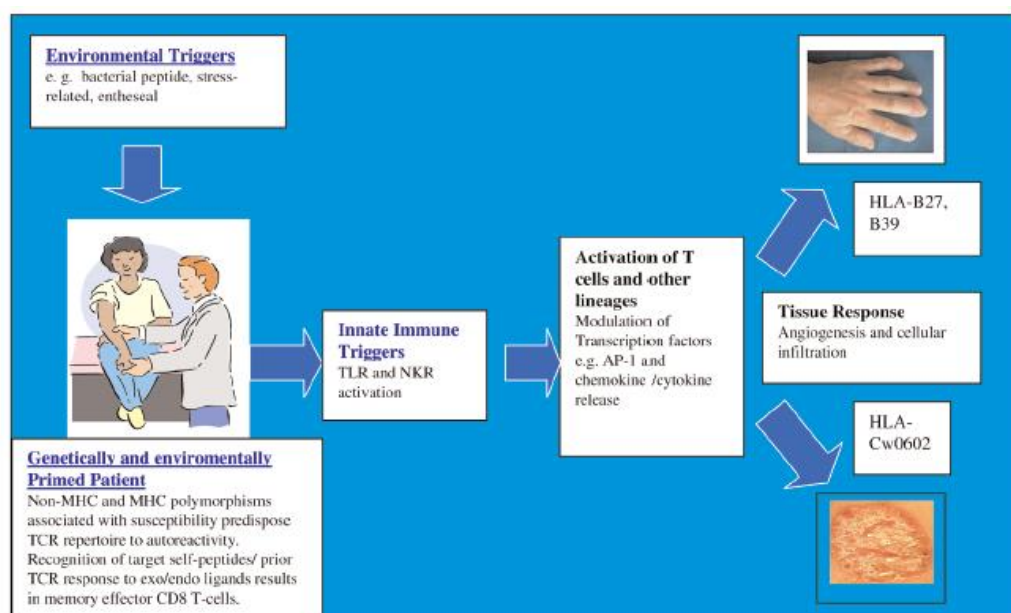
Negli ultimi due decenni è diventato chiaro che la AP sia molto più aggressiva di quanto si pensasse in passato. Circa il 20% dei pazienti sviluppa infatti una forma di artrite molto distruttiva e invalidante. Anche l'impatto della malattia sembra essere simile a quello dei pazienti con AR per quanto riguarda la qualità di vita in

termini di disabilità, perdita di autonomia e giorni di lavoro persi a causa della patologia [136].

PATOGENESI

L'artrite psoriasica è una malattia immunomediata che probabilmente condivide i meccanismi patogenetici con la psoriasi. Nella sinovia dell'articolazione interessata dall'artrite psoriasica sono state evidenziate le cellule immunitarie quali cellule T, B e macrofagi. Un modello proposto per l'immunopatogenesi dell'AP è illustrata nella figura 12. In un individuo geneticamente predisposto che si espone ad uno stress per esempio un'infezione batterica innesca l'attivazione della risposta immunitaria innata, che porta al reclutamento delle cellule CD8 e il rilascio delle chemochine e citochine proinfiammatorie. Il processo viene amplificato con angiogenesi e infiltrazione cellulare dei tessuti interessati. [137]. Anche HLA e altri geni espressi possono, con lo stesso modello patogenetico, determinare l'infiammazione tissutale. Anche per l'AP è stato suggerito un ruolo importante del microbioma nella patogenesi e sviluppo della malattia.

Figura 12: *Immunopatogenesi nell'AP*



DIAGNOSI

L'Artrite Psoriasica è stata riconosciuta ufficialmente dall'American College of Rheumatology (ACR) come entità clinica solamente nel 1964[138].

Sebbene il 5-30% dei pazienti con psoriasi presenti una AP d'accompagnamento [139], spesso la patologia non viene riconosciuta alle prime visite di controllo presso i medici di medicina generale ed i dermatologi. Tuttavia è necessario sottolineare che molto frequentemente i pazienti presentano dolore dorso-lombo-sacrale, entesite o dattilite, piuttosto che una vera e propria artrite.

Con l'avvento di farmaci in grado di arrestare la malattia, tra cui in ultima istanza i farmaci biologici, è emersa la necessità di criteri classificativi che fossero ampiamente accettati e validati da trials clinici.

Nel 1991, L'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) ha riconosciuto per la prima volta che l'AP può effettivamente verificarsi anche in assenza di psoriasi [139].

Viste le difficoltà poste dalla coesistenza di molteplici criteri di classificazione e dal livello insoddisfacente di validazione empirica di ognuno di essi, nel 2006 un gruppo di studio ha avviato un ampio lavoro collaborativo denominato CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) per definire dei nuovi criteri che tenessero conto delle conoscenze acquisite sulla patologia (Tab.IX) [140].

Questi hanno una specificità molto elevata, seppur con una sensibilità leggermente inferiore ai precedenti. Per definire la diagnosi sono necessari almeno 3 elementi fra: evidenza di psoriasi, onicodistrofia psoriasica, negatività del FR, dattilite ed evidenza radiografica di neoapposizione ossea iuxta-articolare.

Tabella IX. *Criteri CASPAR per la diagnosi di AP*

Per la classificazione, il paziente deve avere una malattia infiammatoria articolare (artrite, spondilite o entesite) ed ottenere un punteggio ≥ 3	
Criteri	Descrizione
1. Evidenza di Psoriasi (1 tra a, b, c):	
a. Psoriasi in corso*	Psoriasi presente al momento della visita (reumatologica o dermatologica) su cute o cuoio capelluto
b. Anamnesi personale di Psoriasi	Storia personale di Psoriasi riferita dal paziente, dal medico di famiglia, dermatologo, reumatologo, o altro personale sanitario qualificato
c. Anamnesi familiare di Psoriasi	Storia di Psoriasi, riferita dal paziente, in parenti di primo o secondo grado
2. Onicodistrofia Psoriasica	Include onicolisi, pitting e ipercheratosi osservati al momento della visita
3. FR negativo	Test negativo per la ricerca del fattore reumatoide, ottenuto con qualsiasi metodo (lattice escluso), ma preferibilmente con ELISA o nefelometria.
4. Dattilite (1 tra a, b):	
a. Dattilite in corso	Definita come tumefazione di un intero dito
b. Storia di dattilite	Anamnesi positiva per dattilite diagnosticata da un reumatologo
5. Evidenza radiografica di neo apposizione ossea iuxta-articolare	Ossificazione mal definita ai margini articolari (osteofiti esclusi) visibile su radiografie standard di mani e/o piedi.

* *L'item "Psoriasi in corso" vale 2 punti, gli altri valgono 1 punto ciascuno. Sensibilità 98,7%, Specificità 91,4%.*

La dattilite che aveva ricevuto poca enfasi nei primi studi, è tuttavia una caratteristica molto comune (riscontrata nel 48-54% dei pazienti) [141,142], non si osserva nella AR [142] ed è patognomonica delle spondiloartriti (SpA).

È possibile avere la malattia anche in caso di positività del FR o addirittura se non è presente psoriasi, purché siano presenti le altre caratteristiche.

Dal punto di vista radiologico aspetti quali neoapposizione ossea iuxta-articolare, osteolisi articolare e periostite falangea, sono peculiari dell'AP [143]. Il gruppo CASPAR ha confermato che queste caratteristiche radiografiche sono altamente specifiche, ma sono troppo poco frequenti per essere sfruttate a fine diagnostico.

Anche i criteri CASPAR hanno però dei limiti. Primo fra tutti l'incapacità di classificare la malattia in stadio precoce. Attualmente non c'è un modo chiaro ed efficace per comprendere l'evoluzione di un'artrite indifferenziata; non è quindi possibile capire se questa sia destinata a diventare un'AP o un'altra artrite infiammatoria. Secondo alcuni autori la RM potrebbe essere utile al fine di identificare la malattia entesitica [144] e/o la sacroileite [145].

MISURE DI OUTCOME

Il ventaglio eterogeneo di manifestazioni cliniche, sia articolari che cutanee, rende estremamente difficile la formulazione di una valida definizione di remissione in pazienti affetti da AP.

Proprio per questo non vi è totale accordo su quali siano i criteri più adeguati da utilizzare. Ad ogni modo, la disponibilità di farmaci potenti ed efficaci, tra cui i farmaci biologici, ha reso ottimo il controllo della malattia e la remissione un obiettivo assolutamente perseguibile [146].

I criteri più utilizzati nella pratica clinica sono i medesimi dell'AR (ad esempio il DAS28) quando la patologia si presenta prevalentemente nella sua componente periferica; mentre quando è predominante l'interessamento assiale sono più utili i criteri impiegati nella Spondilite Anchilosante (SA), come ad esempio il BASDAI e i criteri ASAS. L'AP si caratterizza peraltro per il coinvolgimento cutaneo e ungueale, per i quali esistono punteggi specifici: il Psoriasis Area and Severity

Index (PASI) e il modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) rispettivamente [147].

L'entesite è sicuramente un elemento peculiare della malattia; per tale motivo infatti sono stati creati indici specifici di quantificazione, tra cui il Maastricht Anchilosing Spondylitis Enthesis Score (MASES) che valuta le 13 sedi più sensibili e specifiche; risulta il più usato data la sua semplicità di applicazione.

Negli ultimi anni si è cercato inoltre di sviluppare delle misurazioni che tenessero conto di tutte le possibili manifestazioni della malattia.

Una misura composita realizzata dal GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) introduce i criteri denominati PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), che sommano alla conta delle articolazioni dolenti e tumefatte la valutazione del medico sullo stato globale della malattia ed un punteggio sull'attività della stessa assegnato dal paziente. L'ultima misura composita realizzata è il CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) che si basa sullo schema di trattamento delle linee guida GRAPPA [148], ed assegna un punteggio da 0 a 3 secondo l'attività di malattia e l'impatto che la stessa ha in ciascuna delle sue 5 manifestazioni principali (artrite periferica, psoriasi cutanea e onicopatia, malattia assiale, entesite, dattilite) [149].

IMAGING

Radiografia

Come per l'AR anche nell'AP il metodo radiologico si utilizza per la valutazione dei danni strutturali sulle articolazioni periferiche. Molti di questi si basano su metodi già esistenti per l'AR, riadattati per l'AP [150].

AP ed AR non condividono infatti le stesse alterazioni articolari. L'AP si presenta spesso come una combinazione di alterazioni distruttive (erosioni

articolari, riassorbimento con aspetto “cotonoso”, osteolisi) e proliferative (periostite periarticolare, anchilosi, formazione di speroni ossei e sindesmofiti non marginali) [151] e può coinvolgere la colonna vertebrale e le articolazioni sacroiliache. Le alterazioni proliferative sono tipicamente assenti nell’AR. Gli score radiologici che più comunemente vengono utilizzati sono lo Steinbrocker modificato per l’Artrite Psoriasica (che prevede la ricerca di osteoporosi iuxta-articolare, erosioni o anchilosi in 40 articolazioni) [152],

Tabella X. *Metodo di Sharp modificato per artrite psoriasica*

Erosioni	
0	Nessuna erosione
1	Una discreta erosione o coinvolgimento di meno del 21% dell’articolazione
2	Due discrete erosioni o coinvolgimento del 21-40% dell’articolazione
3	Tre discrete erosioni o coinvolgimento del 41-60% dell’articolazione
4	Quattro discrete erosioni o coinvolgimento del 61-80% dell’articolazione
5	Distruzione articolare, estesa oltre l’80% dell’articolazione
Riduzione rima articolare	
0	Normale
1	Asimmetrica e/o minima riduzione della rima articolare
2	Definita con perdita di più del 50% della normale rima
3	Definita con perdita del 51-99% della normale rima
4	Assenza dello spazio articolare, evidenza di anchilosi
5	Allargamento della rima articolare

Attribuzione del punteggio per singola articolazione.

il metodo di Sharp modificato (il più utilizzato negli studi clinici, che si basa sul conteggio delle erosioni e della loro estensione e sul grado di riduzione della rima articolare a livello di mani, piedi e polsi) [153] e il metodo di Sharp modificato Van der Hejde (che oltre alle erosioni e alla riduzione della rima articolare valuta

anche la sublussazione, l'anchilosi, l'osteolisi grossolana e l'aspetto a "penna nel calamaio" a livello di mani e piedi) [154].

Lo score più utilizzato, quello di Sharp modificato, è illustrato dettagliatamente in *Tab. X* [153].

Risonanza Magnetica Nucleare

La sempre maggiore diffusione della RM per la valutazione precoce del danno articolare ha imposto anche per quest'indagine una valutazione standardizzata.

Lo PsAMRIS (Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score) è un sistema di punteggio RM per la valutazione delle modificazioni infiammatorie e distruttive delle mani dei pazienti con AP ed è stato sviluppato dal gruppo di studio OMERACT [155]. Ad oggi, questo è il sistema di valutazione più avvalorato [156] e valuta per ogni regione in esame la maggiore o minore presenza di infiammazione, edema osseo, erosioni ossee e proliferazione ossea.

TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA

La scelta terapeutica deve tener conto dell'eterogeneità delle manifestazioni cliniche nei diversi pazienti affetti da Artrite Psoriasica. Infatti, oltre all'artrite periferica si possono sviluppare anche una malattia assiale, dattilite, entesite e psoriasi, con un conseguente impatto negativo sulla funzionalità globale e sulla qualità di vita [157]. Nella tabella XI sono presentate le raccomandazioni EULAR- GRAPPA 2015 per l'AP[158].

Tabella XI: Raccomandazioni EULAR- GRAPPA 2015 per l'AP

Table 1 Summary of the 2015 EULAR and GRAPPA recommendations for PsA		
Feature	EULAR ⁵	GRAPPA ⁶
Composition of the recommendations committee	Physicians and patients involved in the development process	
	Rheumatologists and dermatologists involved the development process	
	Additional representation of allied health professionals	Greater representation by dermatologists
General principles	Treatment target defined as remission or, alternatively, low or minimal disease activity	Treating to target recommended, but no specific target defined
	Overarching principle states that comorbidities should be considered	Specific literature review addressing prevalence of comorbidities, the need for screening, and potential effect on choice of therapy
Predominant axial or enthesal disease	bDMARDs without prior use of a csDMARD	
Drugs		
Methotrexate	Recommended as the csDMARD of choice	Considered alongside other csDMARDs with no specific preference
TNF inhibitors	Recommended for use after failure of csDMARDs for predominant peripheral disease or earlier in predominant axial or enthesal disease	
	<ul style="list-style-type: none"> • Recommended for use after failure of csDMARDs • Clear preference for TNF inhibitors as the first-line bDMARD 	<ul style="list-style-type: none"> • Potential to use as a first-line therapy, before csDMARDs, in patients with severe active disease • No clear preference given to TNF inhibitors as the first-line bDMARD
Secukinumab and ustekinumab	Recommended for use after failure of methotrexate, but TNF inhibitors are preferred as the first-line bDMARD	Recommended alongside TNF inhibitors
Apremilast	Recommended for use after methotrexate if bDMARDs are contraindicated	<ul style="list-style-type: none"> • Recommended for use after failure of csDMARDs or if csDMARDs are contraindicated • Conditionally recommended before csDMARDs in certain cases

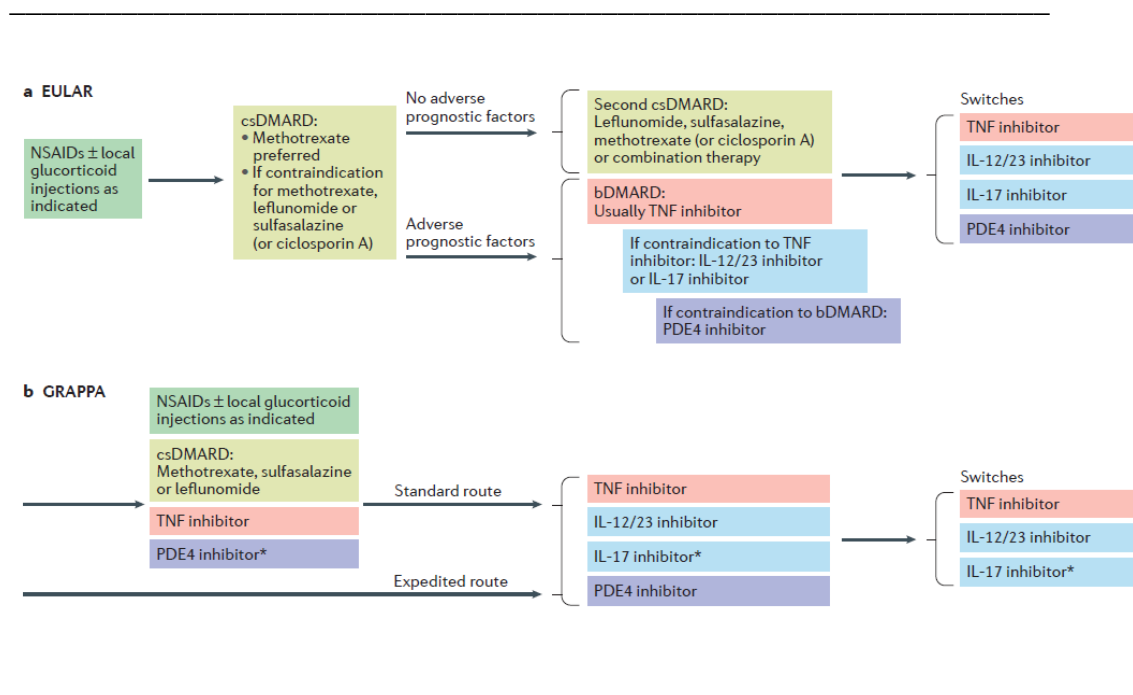
Bisogna quindi differenziare il tipo di farmaci utilizzati a seconda delle caratteristiche cliniche del singolo paziente; per rispondere a tale esigenza i maggiori esperti europei sulla patologia si sono riuniti nel gruppo di studio GRAPPA ed hanno svolto una revisione sistematica della letteratura al fine di produrre delle raccomandazioni, basate sulle migliori evidenze disponibili, riguardo il trattamento delle varie manifestazioni dell'AP.

ARTRITE PERIFERICA

Per il trattamento dell'artrite periferica le linee guida prevedono l'utilizzo di FANS, glucocorticoidi per via intra-articolare, DMARDs, farmaci biologici (inibitori del TNF α , secukinumab, ustekinumab) e apremilast.

Nella figura è presentato l'algoritmo terapeutico proposto dall'EULAR e GRAPPA[158].

Figura 13: *Algoritmo terapeutico per l'artrite periferica*



Farmaci antiinfiammatori (FANS/COXIB)

I FANS si sono dimostrati efficaci nel controllare la sintomatologia articolare anche se non determinano alcun beneficio sulle lesioni cutanee [159]; rappresentano quindi il trattamento di prima linea nell'AP [158-160]. Nei pazienti in trattamento con questa categoria di farmaci devono essere valutati attentamente i rischi cardiovascolari e gastrointestinali correlati all'utilizzo prolungato o

cronico che si possono associare a tale terapia con una considerevole frequenza. Questo aiuta ad indirizzare il trattamento verso la terapia antinfiammatoria più adeguata [161,162]. Tutti gli anti-infiammatori, sia i FANS tradizionali che i COXIB (inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2), determinano un aumento del rischio cardiovascolare [163]. Dal punto di vista gastrointestinale, i COXIB si sono invece dimostrati molto meno gastrolesivi dei FANS tradizionali. Per quanto riguarda l'efficacia, i COXIB sono risultati efficaci tanto quanto i FANS tradizionali nell'AP [159]. Per l'artrite periferica le linee guida raccomandano l'utilizzo degli anti-infiammatori alla più bassa dose in grado di controllare la sintomatologia e solo per il tempo strettamente necessario, al fine di limitare gli effetti indesiderati provocati da tali farmaci.

Glucocorticoidi

Quando la malattia si presenta in forma oligoarticolare, o quando alcune articolazioni siano particolarmente interessate, l'iniezione di steroidi per via intra-articolare sono una valida opzione terapeutica aggiuntiva. Bisogna però evitare accuratamente l'iniezione attraverso le placche psoriasiche.

Per quel che riguarda l'utilizzo di steroidi per via sistemica, non ci sono studi clinici controllati che abbiano valutato il loro reale effetto nell'AP. Alcuni autori hanno addirittura descritto una riaccensione della sintomatologia cutanea in seguito al loro utilizzo in pazienti con psoriasi [164].

DMARDs sintetici

L'introduzione di un DMARD andrebbe presa in considerazione per tutti i pazienti con artrite moderata-severa o in chi non ha risposto ad una terapia con anti-infiammatori o steroidi per via intra-articolare [158,165].

Per quanto concerne la scelta del farmaco, sono stati pubblicati pochi studi clinici di qualità e non vi è quasi alcun confronto diretto. Sulla base della letteratura disponibile, il methotrexate viene indicato come DMARD di prima scelta [166]. Gli studi hanno dimostrato che le dosi più alte (25 mg a settimana) garantiscono un'efficacia maggiore rispetto alle dosi minori [167]. Altri farmaci da prendere in considerazione sono: sulfasalazina, leflunomide e ciclosporina A [158,168-171]. Le evidenze a supporto dell'utilizzo di sali d'oro e azatioprina sono molto meno forti [158]. Non ci sono dati convincenti sull'efficacia dei DMARDs nell'inibizione del danno strutturale in pazienti con AP [158].

La terapia di combinazione con più DMARDs può essere presa in considerazione in quei soggetti che non hanno risposto alla terapia mono-farmaco o che presentano una progressione del danno articolare nonostante il trattamento [172,173].

DMARDs biologici

I farmaci biologici registrati in Italia per il trattamento dell'Artrite Psoriasica sono, come per la SA, tutti appartenenti alla classe degli inibitori del TNF α .

Questi sono: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Etanercept e certolizumab.

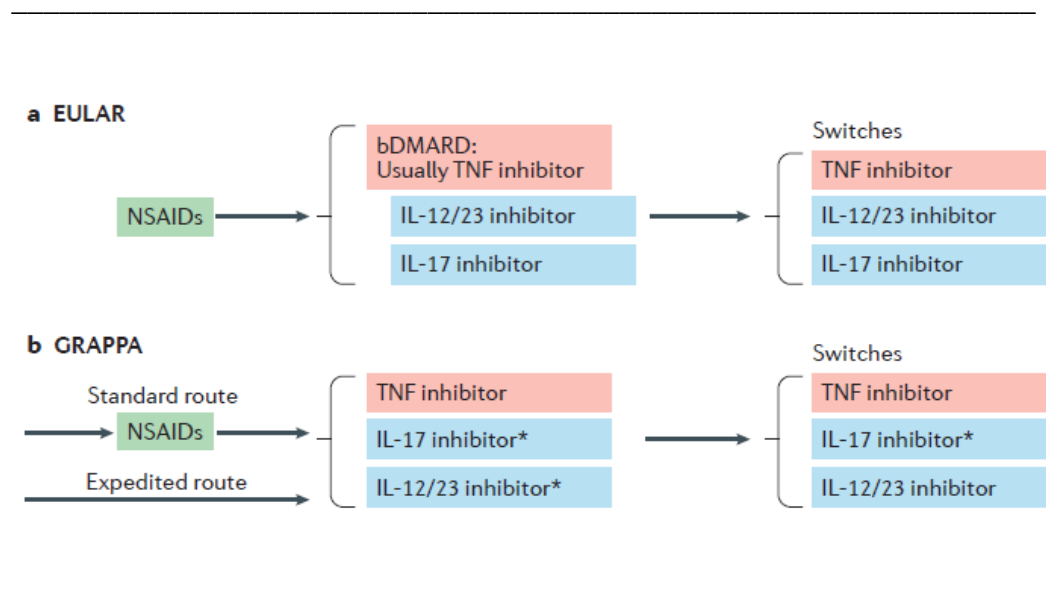
Le linee guida presentate dal Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) raccomandano di usare tali presidi farmacologici solo in quei pazienti che abbiano fallito la terapia con DMARDs.

MALATTIA ASSIALE

Per il trattamento del coinvolgimento assiale, la prima linea terapeutica è quella anti-infiammatoria, associata alla fisiokinesiterapia.

Le linee guida si rifanno alle raccomandazioni ASAS per la Spondilite [174]. Viene riportato nella figura l'algoritmo terapeutico proposto nel 2015 da EULAR e GRAPPA della malattia assiale in AP[158].

Figura 14: *Algoritmo terapeutico per l'interessamento assiale in AP*



Nei pazienti con interessamento delle articolazioni sacroiliache possono essere indicate le infiltrazioni steroidee.

Per quanto riguarda i DMARDs, nonostante il diffuso utilizzo nella pratica clinica, non esistono dati ufficiali a supporto di tali farmaci per il trattamento della forma assiale dell'AP. L'efficacia dei biologici (anti-TNF α) nell'AP con interessamento assiale è stata ricavata solo da studi osservazionali [175].

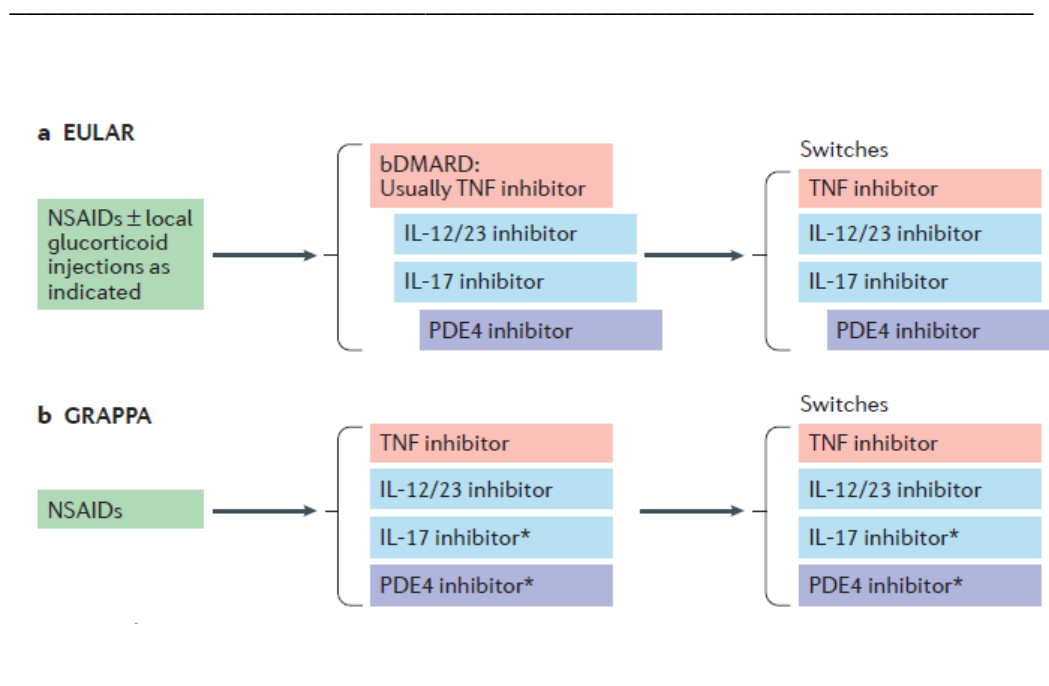
I dati estrapolati dagli studi sulla SA (che in realtà comprendevano anche pazienti con AP senza manifestazioni periferiche), suggerirebbero la possibilità di somministrare gli inibitori del TNF α in pazienti che non abbiano risposto ad un trattamento con anti-infiammatori. Non è invece necessario il fallimento di uno o più DMARDs. Recentemente si sono resi disponibili ustekinumab e secukinumab

che hanno dimostrato di essere efficaci anche nel controllo delle manifestazioni assiali della patologia.

ENTESITE

L'interessamento entesitico nell'AP viene generalmente trattato con anti-infiammatori ed infiltrazioni peritendinee di glucocorticoidi. L'algoritmo proposto nel 2015 da EULAR e GRAPPA in caso di interessamento entesitico dell'AP sono riportate nella figura[158].

Figura 15: *Algoritmo terapeutico per l'entesite in AP*



Le sedi più frequentemente trattate sono il gomito e la borsa retrocalcaneale (nell'entesite del tendine d'Achille). I DMARDs anche in questo caso non sembrano essere sufficientemente efficaci [158]. Nelle SpA ad interessamento

entesitico è stata invece dimostrata l'efficacia dei farmaci infliximab, etanercept ed adalimumab. Questo risultato è stato estrapolato anche per l'Artrite Psoriasica. L'uso degli anti-TNF α è indicato solo dopo il fallimento degli anti-infiammatori a dosi piene e della terapia steroidea infiltrativa [174]. Relativamente alle manifestazioni entesitiche, ustekinumab e secukinumab avrebbero dimostrato efficacia superiore a quella ottenuta con gli anti TNF.

DATTILITE

Il trattamento della dattilite è in gran parte empirico.

Sono impiegati inizialmente i FANS, ma in genere si ricorre rapidamente ai glucocorticoidi per via iniettiva intra-articolare e peri-tendinea.

I DMARDs non si sono dimostrati efficaci.

In considerazione del rapporto rischi / benefici, l'uso degli inibitori del TNF α va limitato ad un ristretto numero di pazienti se l'unica manifestazione è rappresentata dalla dattilite stessa [18]. Analogamente a quanto detto per le entesiti, i nuovi farmaci biologici, ustekinumab e secukinumab, avrebbero dimostrato efficacia superiore a quella ottenuta con gli anti TNF.

1.4. PROFILO DI SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI

Gli inibitori del TNF α hanno notevolmente migliorato la qualità di vita di molti pazienti affetti da AR, AP e SA. Sono in uso da oltre 10 anni e la nostra comprensione del loro profilo di sicurezza sta migliorando, grazie anche ai dati provenienti da registro, che forniscono informazioni su eventi rari non esplorabili dagli studi clinici registrativi, e su pazienti con comorbidità in trattamento biologico [176].

Rimangono comunque dei dubbi per quanto riguarda il rischio di alcuni eventi avversi, come ad esempio le gravi infezioni e lo sviluppo di linfomi.

L'attenzione degli esperti si è focalizzata soprattutto sui rischi qui esposti.

RISCHIO AUMENTATO DI TUMORI (LINFOMA)

Il problema dell'aumentato rischio di linfomi riguarda principalmente gli inibitori del TNF α . Il TNF α è una citochina pro-infiammatoria inizialmente identificata per la sua capacità di indurre una rapida necrosi emorragica dei tumori in condizioni sperimentali. Studi successivi hanno stabilito che il TNF α può esercitare effetti anti-tumorali o pro-tumorali a seconda delle condizioni [178,179]. E' noto che esiste un aumentato rischio di linfoma nei pazienti con AR, particolarmente in quelli con un grado severo di malattia. I primi dati degli studi clinici randomizzati registrativi hanno evidenziato un rischio aumentato di linfoma nei pazienti trattati con anti-TNF α rispetto a quelli che ricevevano una terapia tradizionale. Tuttavia vari studi, tra qui una meta-analisi riportata dal Journal of the American Medical Association (JAMA), hanno smentito tale ipotesi [179]. Non vi sono invece

evidenze di un aumentato rischio di altri tumori solidi [180-182] se non per i tumori della pelle (non-melanoma skin cancer).

Le linee guida fino a pochi mesi fa escludevano dal trattamento con anti-TNF α i pazienti con una diagnosi di tumore maligno nei 5 anni precedenti e tali accorgimenti si sono rivelati efficaci nel non aumentare l'incidenza di cancro nei pazienti con pregressa neoplasia [183]. Le ultime linee guida ACR 2015 in casi selezionati con malattia non controllata prevedono la ripresa del biologico se il paziente ha completato i cicli terapeutici di radio o chemioterapia [184]. Nei pazienti con pregressa malattia ematologica, l'unico biologico raccomandato è il rituximab.

RISCHIO INFETTIVO

Il trattamento con farmaci biologici espone i pazienti ad un aumentato rischio di infezioni [183-185]. La maggior parte dei dati pubblicati riguarda gli anti-TNF α , in quanto i più utilizzati. In alcuni studi è stato dimostrato un piccolo, ma significativo, aumento di infezioni gravi nei pazienti trattati con anti-TNF α rispetto ai DMARDs [186]. Altri studi non hanno confermato tale dato, ma hanno identificato dei fattori di rischio per le infezioni gravi, quali l'età >60 anni, l'uso di glucocorticoidi e la compresenza di malattie croniche polmonari o renali [187].

La somministrazione di abatacept sembrerebbe gravata da una percentuale inferiore di infezioni rispetto agli anti-TNF α [188].

L'utilizzo dei farmaci biologici è controindicato in caso di evidenti segni di infezione acuta. Controindicazioni relative includono situazioni associate ad un alto rischio infettivo (e.g. ulcere cutanee, infezione a protesi impiantate negli ultimi 12 mesi, catetere urinario a dimora).

Prima di iniziare la terapia con biologico, è raccomandata la vaccinazione anti-pneumococcica ed anti-influenzale, da ripetersi con cadenza annuale [189].

RIATTIVAZIONE DI TUBERCOLOSI LATENTE

Il rischio di riattivazione della tubercolosi (TBC) in corso di terapia con anti-TNF α è ben noto [9]. Il TNF α è una citochina chiave nella risposta contro il *Mycobacterium tuberculosis* ed è importante per lo sviluppo ed il mantenimento dei granulomi tubercolari. Il collasso dei granulomi con la terapia anti-TNF α comporta la riattivazione e la diffusione dei bacilli, conducendo alla malattia extra-polmonare. Non vi sono studi testa a testa tra i vari biologici e la prevalenza della TBC nelle varie popolazioni è differente, tuttavia alcune elaborazioni statistiche suggerirebbero che il tasso di tubercolosi nei pazienti trattati con anticorpi monoclonali sia maggiore rispetto a quello in pazienti trattati con etanercept [190,195]. L'ipotetica maggiore sicurezza del recettore solubile dipende probabilmente da cinetiche e meccanismi d'azione diversi rispetto agli anticorpi [196], anche se per alcuni autori la differenza dipenderebbe esclusivamente da ragioni epidemiologiche. Prima di avviare un trattamento con farmaci biologici è necessario escludere (anamnesi, Mantoux e/o Quantiferon, radiografia standard del torace) la presenza di una pregressa infezione tubercolare. Nel caso di positività è necessaria una terapia profilattica con isoniazide per 9 mesi da avviare almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia con anti-TNF α . Gli altri biologici, essendo anch'essi immunosoppressori, possono aumentare il rischio di riaccensione tubercolare. Tutti gli studi finora pubblicati (su rituximab, tocilizumab e abatacept) hanno trattato pazienti in cui fosse stata esclusa una infezione tubercolare pregressa.

Nella pratica clinica, i pazienti al momento trattati con biologici ad altro meccanismo d'azione rispetto agli anti-TNF α rappresentano una seconda linea di trattamento ed hanno pertanto eseguito profilassi anti tubercolare prima di avviare la prima linea biologica.

In caso di pazienti con positività per pregressa infezione tubercolare è comunque raccomandata adeguata profilassi.

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

Nei pazienti in terapia con anti-TNF α è stato documentato un aumentato rischio di infezioni causate da batteri intracellulari (*Listeria*, *Salmonella*, *Legionella* e *Nocardia*) [184] e gravi infezioni erpetiche (*Herpes simplex*, *Varicella-Zoster* e infezione disseminata da *Citomegalovirus*), nonché casi di pneumocistosi, aspergillosi, criptococcosi e leishmaniosi. Le infezioni opportunistiche sono più comuni nei pazienti trattati con corticosteroidi concomitanti [193].

EPATITE B ed EPATITE C

Il TNF α prodotto da linfociti T specifici per HBV riduce in modo diretto la replicazione virale negli epatociti con meccanismi non citopatogenetici. Nei pazienti con epatite B cronica è stata descritta una riattivazione dell'epatite in circa il 50% dei casi [194]. Le linee guida attuali raccomandano l'uso della lamivudina in pazienti HBsAg positivi o negativi con positività degli anticorpi anti-HBcAg e con virus replicante quattro settimane prima di introdurre l'anti-TNF α , e la continuazione dell'antivirale per sei mesi dopo un'eventuale sospensione del biologico. Nei pazienti con sierologia negativa si può considerare la possibilità di vaccinare contro eventuali infezioni future [195].

Nei pazienti HCV positivi invece, gli anti-TNF α non solo sono sicuri, ma in uno studio etanercept avrebbe addirittura dimostrato un effetto sinergico alla terapia anti-virale di eradicazione (interferone α e ribavirina) [195].

Sia per quel che riguarda l'epatite C che l'epatite B cronica, l'utilizzo di rituximab è sconsigliato, in quanto sembrerebbe aumentare il tasso di replicazione virale. Nella tabella sono riportate le linee guida ACR.

INFEZIONE DA HIV

La produzione del TNF α nell'infezione da HIV è stimolata direttamente dal virus. Il TNF α stimola la replicazione del virus ed induce la morte programmata nei linfociti T CD4⁺ attivati contribuendo al progressivo stato di immunodepressione. Valutando il rapporto rischi/benefici è possibile trattare pazienti HIV⁺ affetti da malattie reumatiche con anti-TNF α . Per il trattamento la conta dei linfociti T CD4⁺ deve superare i 200/mm³ e la replicazione virale deve essere controllata (<60.000 copie/mm³) [195].

SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

In pazienti con scompenso cardiaco, il riscontro di livelli di TNF α sempre crescenti all'aumentare della classe NYHA (New York Heart Association), fece ipotizzare un effetto benefico degli anti-TNF α in tale patologia. Al contrario, tre studi clinici in pazienti con grave scompenso cardiaco hanno registrato una mortalità maggiore nel gruppo trattato con infliximab o etanercept rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo [196,197]. Nei pazienti con scompenso cardiaco moderato-grave (classe III-IV) gli anti-TNF α sono controindicati in modo assoluto [198]. Nella tabella sono riportate le linee guida ACR.

Figura 16: Linee guida ACR 2015

High-risk condition	Recommendation	Level of Evidence (evidence reviewed)
Congestive heart failure¹		
CHF	Use combination DMARDs <u>or</u> non-TNF biologic <u>or</u> tofacitinib <u>over</u> TNFi (PICO C.1, C.2 and C.3).	Moderate to Very low (83,84)
CHF worsening on current TNFi therapy	Use combination DMARDs <u>or</u> non-TNF biologic <u>or</u> tofacitinib <u>over</u> another TNFi (PICO C.4, C.5 and C.6).	Very low ⁷
Hepatitis B²		
Active Hepatitis B infection and receiving/received effective antiviral treatment	Same recommendations as in patients without this condition (PICO D.1).	Very low (85-92)
Hepatitis C²		
Hepatitis C infection and receiving/received effective antiviral treatment	Same recommendations as in patients without this condition (PICO E.1).	Very low (92-103)
Hepatitis C infection and not receiving or requiring effective antiviral treatment	Use DMARDs <u>over</u> TNFi (PICO E.2) ³ .	Very low (92-103)
Past history of treated or untreated malignancy⁴		
Previously treated or untreated skin cancer (non-melanoma or melanoma)	Use DMARDs <u>over</u> biologics in melanoma (PICO F.1). Use DMARDs <u>over</u> tofacitinib in melanoma (PICO F.2). Use DMARDs <u>over</u> biologics in non-melanoma (PICO F.3). Use DMARDs <u>over</u> tofacitinib in non-melanoma (PICO F.4).	Very low (104-106)
Previously treated lymphoproliferative disorder	Use rituximab <u>over</u> TNFi (PICO G.1).	Very low (105,107)
Previously treated lymphoproliferative disorder	Use combination DMARD <u>or</u> abatacept <u>or</u> tocilizumab <u>over</u> TNFi (PICO G.2, G.3 and G.4).	Very low (105,107)
Previously treated solid organ malignancy	Same recommendations as in patients without this condition (PICO H.1).	Very low (105,108)
Previous Serious Infection(s)⁵		
Previous Serious infection(s)	Use combination DMARD <u>over</u> TNFi (PICO I.1) ⁵ . Use abatacept <u>over</u> TNFi (PICO I.2) ⁶ .	Very low (109-116)

E' da sottolineare come patologie infiammatorie quali AR, AP e probabilmente SA, siano fattori di rischio cardiovascolare indipendenti in maniera simile al diabete [199]. L'uso degli anti-TNF α è risultato associato da un lato ad una minore mortalità cardiovascolare in pazienti non NYHA III-IV [200], dall'altro ad un aumento dei lipidi sierici, tra cui in primis il colesterolo [201]. L'ipotesi più probabile è che i benefici cardiovascolari derivanti da una riduzione dell'infiammazione possano compensare in qualche misura il rischio derivante dall'aumentata colesterolemia. Probabilmente in questa stessa classe di pazienti l'anti-TNF α potrebbe ridurre il rischio precedentemente riportato di scompenso cardiaco [202], ma questo deve ancora essere dimostrato. Attualmente, le malattie

cardiovascolari diverse dallo scompenso non sono infatti una controindicazione alla terapia con anti-TNF α .

Per quanto riguarda la somministrazione dei biologici a diverso meccanismo, non esiste ad oggi alcuna limitazione all'utilizzo di abatacept e tocilizumab. Rituximab è invece controindicato nello scompenso cardiaco di classe IV o malattia cardiaca grave e non controllabile.

2. SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi è la valutazione delle caratteristiche nella real-life dei pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante che nel 2013 (data di inizio della raccolta dati) stavano ricevendo o che accedono per la prima volta al trattamento con farmaci biologici presso l'Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell'Università degli Studi di Verona.

Questo studio è finalizzato, in primis, a valutare:

- le caratteristiche delle diverse patologie al baseline,
- l'uso dei DMARDs e dei trattamenti steroidei e antiinfiammatori tradizionali (FANS o COXIB) nelle diverse malattie,
- la panoramica dell'utilizzo dei farmaci biologici, sia prima del 2013 che al momento della valutazione, nell'AR, nell'AP e nella SA,
- la percentuale dei pazienti sottoposti al “ tapering” del farmaco biologico.

Gli endpoints secondari dello studio invece sono mirati ad analizzare:

- l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici,
- le motivazioni principali della non eleggibilità dei pazienti in trattamento con i farmaci biologici.

3. MATERIALI E METODI

In questo studio sono state valutate le caratteristiche dei pazienti affetti da AR, AP e SA in trattamento con farmaci biologici seguiti presso l'Unità Operativa Complessa di Reumatologia di Verona. Dal 2013 ad oggi sono stati utilizzati i dati raccolti prospetticamente e retrospettivamente nel registro dei biologici della regione Veneto. Nel maggio 2013 la Regione Veneto ha predisposto un registro per tutti i pazienti in trattamento con farmaci biologici. I dati di tutti i pazienti, sia di quelli che assumevano già un farmaco biologico che di quelli che iniziavano per la prima volta questo tipo di trattamento, obbligatoriamente venivano inseriti in questo database. Al momento della registrazione, venivano raccolte le caratteristiche antropometriche dei pazienti (età, sesso, peso corporeo, altezza), l'anno di esordio e la diagnosi di malattia, la presenza di eventuali manifestazioni extraarticolari, la positività per il fattore reumatoide e/o anticorpi anti-citrullina in caso di AR. Il registro predisponeva inoltre al baseline, ogni 6 mesi e nel momento dello switch o swap del farmaco biologico, la valutazione degli indici compositi di attività di malattia (DAS 28-PCR, ASDAS-PCR), la valutazione del dolore avvertita dal paziente in scala 0-100 (VAS dolore), la presenza o meno di erosioni radiografiche ed eventuale progressione radiologica, eventuale interessamento infiammatorio di altre sedi non articolari. Durante ogni valutazione prevista veniva esaminato il trattamento farmacologico pregresso e concomitante per la malattia reumatologica (DMARDs tradizionali, terapia steroidea, FANS e COXIB, DMARDs biologici). Per quanto riguarda gli steroidi veniva inserita la dose giornaliera assunta come prednisone-equivalente e per il methotrexate veniva riportato il dosaggio medio settimanale utilizzato.

Relativamente al trattamento con biologici sono state registrate tutte le modifiche terapeutiche effettuate nell'arco temporale esaminato. In particolare sono stati raccolti i dati inerenti al numero dei biologici assunti precedentemente al baseline e la motivazione dello switch o dello swap della terapia. Il registro, una volta inseriti tutti i dati sopracitati, tramite un calcolo automatico, prevedeva la valutazione dell'adeguatezza prescrittiva dei farmaci biologici.

Una prescrizione, in accordo con le linee guida in vigore al momento della istituzione del registro, veniva considerata appropriata in caso di AR e AP se vi era, o un DAS28-PCR score $>5,1$ nonostante il trattamento con DMARDs sintetici (methotrexate, leflunomide, sulfasalazina) oppure un DAS28-PCR score $\geq 3,2$ accompagnato ad alto rischio erosivo o all'uso di terapia steroidea con dosaggi uguali o superiori a 5 mg/die di prednisone equivalente. In caso di SA la terapia veniva considerata appropriata se ASDAS-PCR score $>2,1$ dopo il tentativo terapeutico con almeno 2 FANS o COXIB per più di un mese.

Sono state raccolte le motivazioni della non eleggibilità qualora il farmaco non soddisfacesse i criteri imposti dal sistema informatico del registro. Era previsto inoltre l'inserimento facoltativo dell'HAQ.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'AOU di Verona (studio BioReVe).

I lavori sono stati eseguiti per conto della Regione Veneto, Giunta Regionale-Ricerca Sanitaria Finalizzata- Venezia-Italia.

ANALISI STATISTICA

Tutte le procedure statistiche sono state effettuate utilizzando il programma informatico SPSS versione 20.0, Inc, Chicago, USA.

Sono state condotte analisi descrittive: la frequenza per le variabili categoriali e la media, la mediana e la deviazione standard per le variabili continue. Tutte le variabili continue sono state confrontate tra sottogruppi utilizzando il t-test o l'analisi della varianza (ANOVA). Le variabili dicotomiche sono state confrontate utilizzando il test del chi-quadrato.

Le differenze sono state considerate significative con $p < 0,05$.

4. RISULTATI

Sono stati valutati, a partire da maggio 2013, tutti i pazienti affetti da AR, AP e SA in trattamento con farmaci biologici seguiti presso l'Unità Operativa Complessa di Reumatologia di Verona.

Sono stati così identificati un totale di 983 pazienti di cui 543 (55,2%) affetti da AR, 272 (27,7%) da AP e 168 (17,1%) da SA. La popolazione naive al biologico era rappresentata da 128 (48,8%) pazienti con AR, 84 (32,1%) pazienti con AP e 50 (19,1%) pazienti con SA (tabella XII).

Tabella XII: *Panoramica della popolazione studiata.*

<i>Patologia</i> \ <i>Soggetti</i>	Popolazione completa		Popolazione naive	
	Nr	%	Nr	%
AR	543	55,2	128	48,8
AP	272	27,7	84	32,1
SA	168	17,1	50	19,1
Totale	983	100	262	100

Di seguito vengono riportati i risultati dell'analisi effettuata separatamente nei gruppi dei pazienti affetti da AR, AP e SA.

3.1 ARTRITE REUMATOIDE

Nella tabella XIII sono riportate le caratteristiche dei pazienti affetti da AR. Questa patologia è più frequente nel sesso femminile (81%) e l'età media dei pazienti è di 57,9 anni. I pazienti presentavano al baseline un peso corporeo medio di 67,9 kg e un'altezza media di 164,5 cm. Considerando tutti i pazienti affetti da AR, il 73,1% presentava erosioni radiografiche mentre la percentuale era del 61,7% nel sottogruppo naive ai biologici. La durata media di malattia era di 15,3 anni. L'attività di malattia espressa con la scala VAS dolore (0-100) e DAS 28-PCR score risultava in media moderata in tutti i pazienti (VAS: 43,4 mm; DAS 28-PCR: 3,2), più alta nel sottogruppo dei pazienti naive (VAS: 55; DAS 28-PCR:4,05).

Tabella XIII: *Caratteristiche dei pazienti affetti da AR*

	Popolazione intera	Popolazione naive
Nr. Pazienti	543	128
M/F (%/%)	19,0 / 81,0	16,9 /83,1
Età (anni, media \pm DS)	57,9 \pm 12,8	56,1 \pm 12,3
Peso (kg media \pm DS)	67,9 \pm 14,4	68,6 \pm 14,6
Altezza (cm, media \pm DS)	164,5 \pm 8,1	164,2 \pm 7,8
Erosioni (%)	73,1	61,7
Durata di malattia (anni, media \pm DS)	15,3 \pm 10,4	9,1 \pm 10,5
VAS dolore (scala 0-100) (media \pm DS)	43,4 \pm 29,5	55,0 \pm 31,5
DAS 28-PCR (media \pm DS)	3,2 \pm 1,3	4,05 \pm 1,27
Manifestazioni extraarticolari (%)	19,2	18,0

Le manifestazioni extrarticolari erano presenti nel 19,2% di tutta la popolazione valutata con AR e nel 18% dei pazienti naive al biologico. Il valore dell'HAQ,

indice di disabilità ma variabile facoltativa nel registro, è stata inserita dai clinici nel registro solamente 27,6% dei casi.

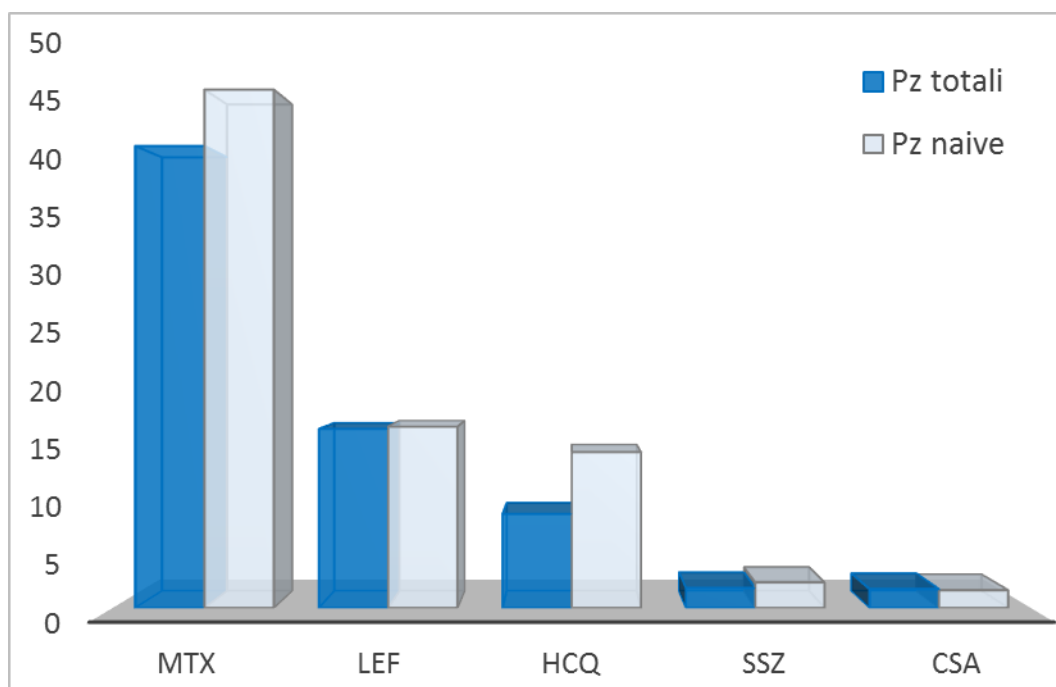
Nel gruppo dei pazienti con AR sono stati raccolti i dati inerenti alla positività per il fattore reumatoide e per gli anticorpi anti-CCP: 326 pazienti (60%) erano sieropositivi per i suddetti anticorpi (tabella XIV). Abbiamo analizzato il dato in relazione alle erosioni radiografiche presenti; la percentuale delle erosioni ossee era superiore nei pazienti sieropositivi rispetto a quelli sieronegativi (84,4% versus 56,2%, chi quadrato $p < 0,05$).

Tabella XIV: *Presenza di erosioni radiografiche a seconda della sieropositività per FR e anti-CCP nell' AR*

	AR sieropositiva	AR sieronegativa
Nr.pazienti	326	217
Erosioni %	84,4%	56,2%

Per quanto concerne i trattamenti utilizzati in AR, sono stati raccolti i dati inerenti ai DMARDs tradizionali utilizzati prima della valutazione e sono state analizzate, sia in tutta la popolazione con AR che solamente in quella naive al biologico le percentuali di ogni farmaco usato (figura 17).

Figura 17: Percentuale dei DMARDs sintetici utilizzati dai pazienti affetti da AR



Si nota come il methotrexate rappresenti la terapia di fondo più utilizzata nei pazienti affetti da AR. È stato utilizzato nel 41,8% di tutta la popolazione con AR e nel 46,9% dei pazienti naive al biologico. È seguito in percentuale di utilizzo da leflunomide, assunto rispettivamente nel 16,2% e 16,4%, e, in ordine decrescente da idrossiclorochina (8,5% e 14,1%), sulfasalazina (1,8% e 2,3%) e ciclosporina (1,7% e 1,6%).

Per quanto riguarda il trattamento pregresso con methotrexate in tutti i pazienti con AR e in quelli naive al biologico (tabella XV) è stato osservato che il 41,8% di tutti i pazienti e il 46,9% di quelli naive avevano assunto il methotrexate rispettivamente per un periodo medio di 97,9 e 43,9 mesi. Il dosaggio medio settimanale del farmaco nella popolazione complessiva era di 11,9 mg; nei pazienti naive era di 13,3 mg. La dose massima del farmaco consigliata dalle linee guida (20 mg) non era stata raggiunta nella maggior parte dei casi (82,8% e 76,7%

rispettivamente nella popolazione globale e nei naive) a causa dell'intolleranza al farmaco stesso. La formulazione parenterale del farmaco (intramuscolare o sottocutanea) è risultata essere la più utilizzata (69,6% e 75%).

Tabella XV: *Terapia con MTX nei pazienti affetti da AR*

MTX	Popolazione intera	Popolazione naive
Pazienti trattati (%)	41,8	46,9
Durata terapia mesi (media±DS)	97,9±92,6	43,9±53,8
Dosaggio mg/sett (media±DS)	11,9±3,7	13,3±3,7
Formulazione im o sc (%)	69,6	75,0
Intolleranza (%)	82,8	76,7

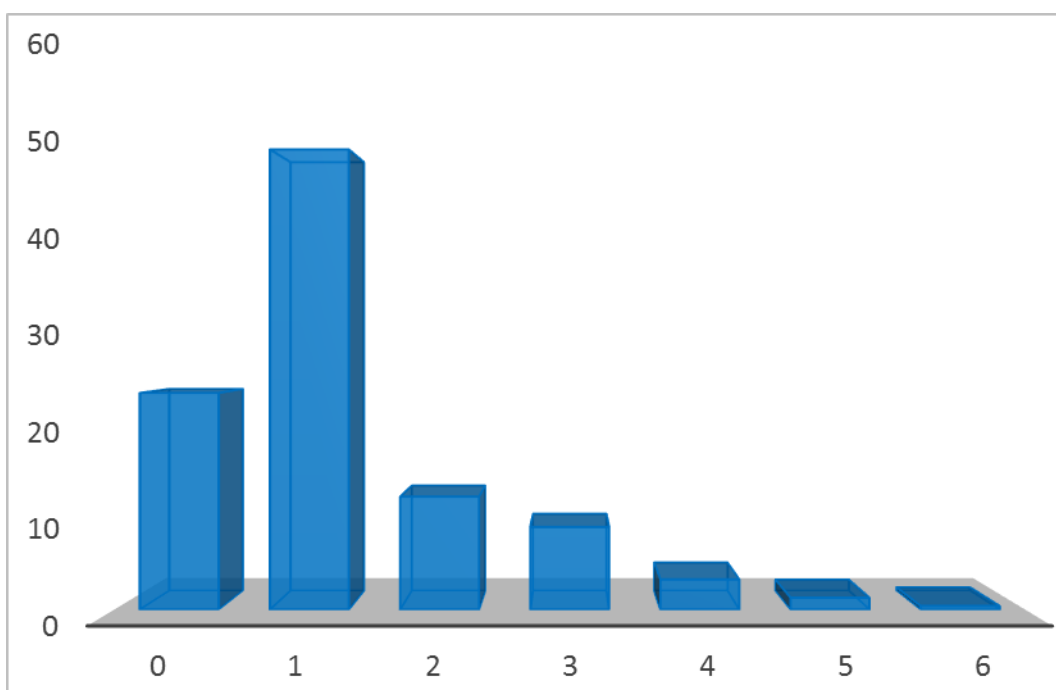
E' stato analizzato inoltre il trattamento concomitante con farmaci antiinfiammatori tradizionali (FANS/COXIB) e steroidi (tabella XVI). Al baseline tutti i pazienti affetti da AR assumevano FANS o COXIB (100%). I corticosteroidi invece erano utilizzati nel 63,4% dei casi se considerata tutta la popolazione e nel 61,1% dei casi del sottogruppo dei pazienti naive con una dose media giornaliera rispettivamente di 6,6 e 7,7 mg di prednisone equivalente.

Tabella XVI: *Percentuale dell'utilizzo dei farmaci antiinfiammatori tradizionali e steroidi nei pazienti affetti da AR*

Farmaco	Popolazione intera	Popolazione naive
Uso FANS/COXIB (%)	100	100
Uso steroidi (%)	63,4	61,1
Dosaggio mg/die (media±DS)	6,6±4,1	7,7±4,4

Sono stati registrati tutti i trattamenti con DMARDs biologici, sia quelli utilizzati prima che quelli prescritti al momento della valutazione. La figura 18 riassume il numero dei biologici utilizzati nella popolazione con AR. In questa coorte di pazienti più della metà (76,4%) aveva assunto in precedenza almeno un biologico; tra questi predominavano quelli che ne avevano assunto solo uno (50,1 %) e poi in ordine decrescente (12,3%, 9,0%, 3,3%, 1,3%, 0,4%) rispettivamente quelli che avevano utilizzato due, tre, quattro, cinque e sei farmaci biologici.

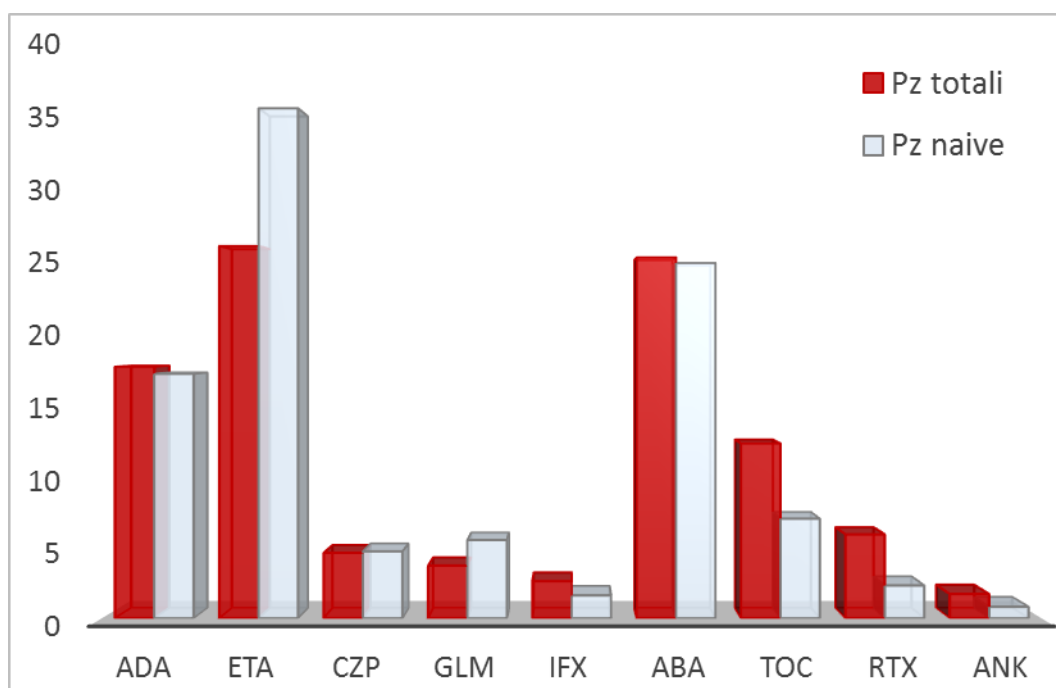
Figura 18: *Percentuale dei pazienti con AR che al momento dell'inserimento nel registro avevano già assunto nessuno, uno o più biologici*



E' stata effettuata inoltre un'analisi descrittiva del tipo di farmaco biologico usato in percentuale da tutti i pazienti affetti da AR e quello prescritto nei pazienti naive al biologico nel momento della valutazione (figura 19).

Si evince da questa analisi, se considerata tutta la popolazione con AR, che gli anti-TNF alfa siano i DMARDs biologici più utilizzati (54,8%). Tra questi, i primi ad essere commercializzati, adalimumab ed etanercept sono più frequentemente prescritti rispettivamente nel 17,7% e 26,2 % dei casi. Sono seguiti in ordine decrescente da certolizumab Pegol (4,6%), Golimumab (3,7%) ed infine da infliximab (2,6%) di cui il 0,9% è rappresentato dal biosimilare.

Figura 19: Farmaci biologici utilizzati nei pazienti affetti da AR



Per quanto riguarda i farmaci biologici con un altro meccanismo d'azione si può notare dalla figura come abatacept sia il più utilizzato (25,4%), seguito da tocilizumab 12,3%, rituximab (5,9%) ed anakinra (1,7%).

La panoramica prescrittiva dei farmaci biologici nel sottogruppo dei pazienti affetti da AR naive a questi farmaci, è sostanzialmente sovrapponibile a quella di tutti i pazienti considerati (figura 19). I farmaci biologici anti-TNF alfa rimangono i più prescritti (64,9%) e specificatamente adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab ed infliximab (tra cui il biosimilare) rispettivamente nel 17,2% , 35,9% , 4,7%, 5,5%, 1,6% dei casi.

Sono state valutate inoltre in questa casistica il numero di pazienti che soddisfaceva pienamente i criteri di prescribibilità del farmaco biologico (tabella XVII).

Il 46,1% di tutti i pazienti e il 88,4% di quelli naive erano eleggibili per il trattamento con il farmaco biologico prescritto.

Tabella XVII: *Eleggibilità per il trattamento con farmaco biologico in AR*

Eleggibilità	Popolazione intera		Popolazione naive	
	Nr.pz	%	Nr.pz	%
Totale pz eleggibili	250	46,1	117	88,4%

Sono state valutate pertanto le motivazioni della non eleggibilità dei farmaci biologici nei pazienti affetti da AR. Se considerata tutta la popolazione, il 53,9 % dei pazienti non soddisfaceva i criteri di prescribibilità dei farmaci biologici. La motivazione principale era rappresentata dal fatto che al momento della valutazione i pazienti erano già in terapia con il biologico da tempo e quindi non soddisfacevano più i criteri di elevata attività di malattia (40,5%), nel 7,2 % dei casi non tolleravano i DMARDs, nel 3,8 % erano in remissione clinica, l'1,5 % dei casi manifestava un'artrite periferica in sedi non comprese per il calcolo del DAS 28 score (6 pazienti con artrite agli arti inferiori, 2 pazienti con

interessamento del dente dell'epistrofeo) e 0,9% dei casi presentava erosioni attive all'ecografia.

Per quanto riguarda la popolazione naive, 11 pazienti affetti da AR non soddisfacevano i criteri di prescrizione dei farmaci (tabella XVIII); il 5,4% per motivi di intolleranza ai DMARDs, 3,1% per interessamento artritico non valutabile dal DAS28 score, 3,1% per presenza di erosioni attive all'ecografia.

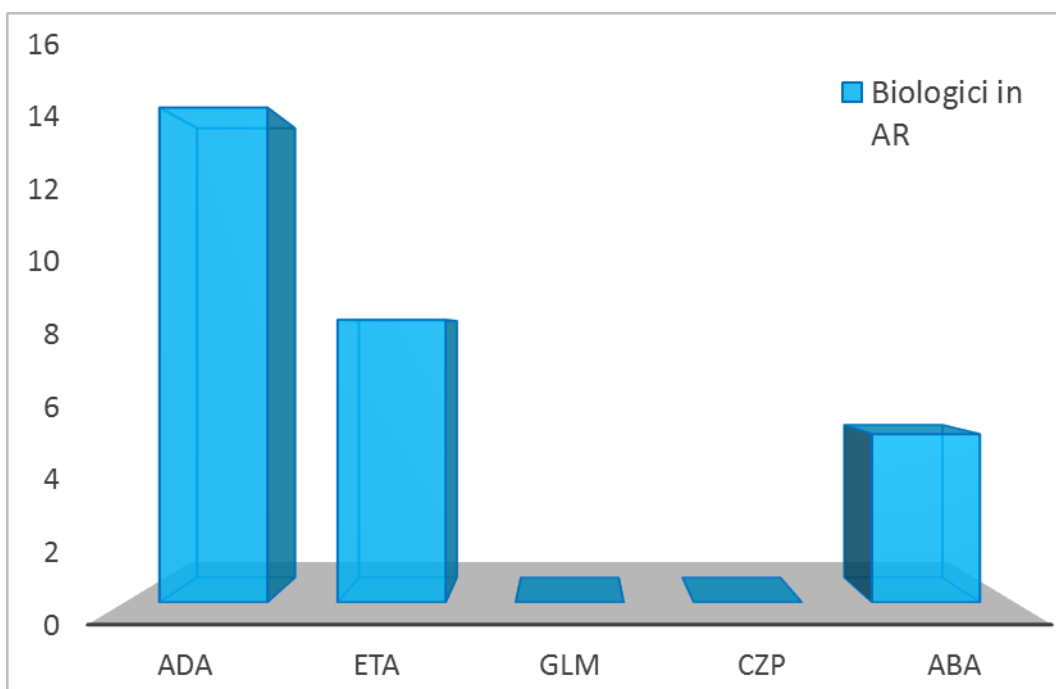
Tabella XVIII: *Motivazioni della non eleggibilità per il trattamento con farmaco biologico in AR*

Motivazioni della non eleggibilità	Popolazione intera		Popolazione naive	
	Nr.pz	%	Nr.pz	%
Terapia con biologico in corso	220	40,5	0	0
Intolleranza ai DMARDs	39	7,2	5	5,4
Remissione clinica	21	3,8	0	0
Artrite non incluse nel DAS28	8	1,5	3	3,1
Erosioni attive all'ecografia	5	0,9	3	3,1
Totale pz non eleggibili	293	53,9	11	11,6

E' stata valutata la percentuale dei pazienti che stavano assumendo il farmaco ad una posologia ridotta (tapering) rispetto a quanto riportato in scheda tecnica (figura 20). In particolare, sui 95 pazienti con AR trattati con adalimumab il 14,7% di essi aveva aumentato l'intervallo della somministrazione del farmaco che variava dal 20 a 28 giorni. Per quanto concerne l'etanercept, data la disponibilità del farmaco in due dosaggi diversi (25 mg 2 volte/settimana e 50 mg 1 volta alla settimana), sono state applicate due modalità di "tapering": l'aumento dell'intervallo di somministrazione del farmaco per entrambi i dosaggi oppure il

mantenimento della somministrazione settimanale passando al dosaggio di 25 mg. Dei 142 pazienti in trattamento con questo farmaco, l'8,4% aveva eseguito un tapering del biologico. L'abatacept veniva utilizzato da 138 pazienti affetti da AR e veniva somministrato prevalentemente per via sottocutanea (88,4%). Il tapering è stato effettuato nel 5% dei pazienti di cui il 3,6 % dei casi per via endovenosa e 1,4 % per via sottocutanea. Nessun paziente trattato con golimumab o certolizumab pegol ha allungato l'intervallo tra le somministrazioni in questo sottogruppo di pazienti.

Figura 20: Percentuale dei pazienti con AR che hanno fatto un tapering del biologico a seconda del biologico utilizzato



3.2 ARTRITE PSORIASICA

Nella tabella XIX sono riportate le caratteristiche dei pazienti con AP. Dei 272 pazienti affetti da questa patologia il 51,1% era di sesso maschile e il 48,9% di sesso femminile. Nel sottogruppo dei pazienti naive (84 pazienti) il 53,2% erano donne. L'età media dei pazienti naive era di 54 anni; 54,6 anni se considerati tutti i pazienti con AP.

Tabella XIX: *Caratteristiche dei pazienti affetti da AP*

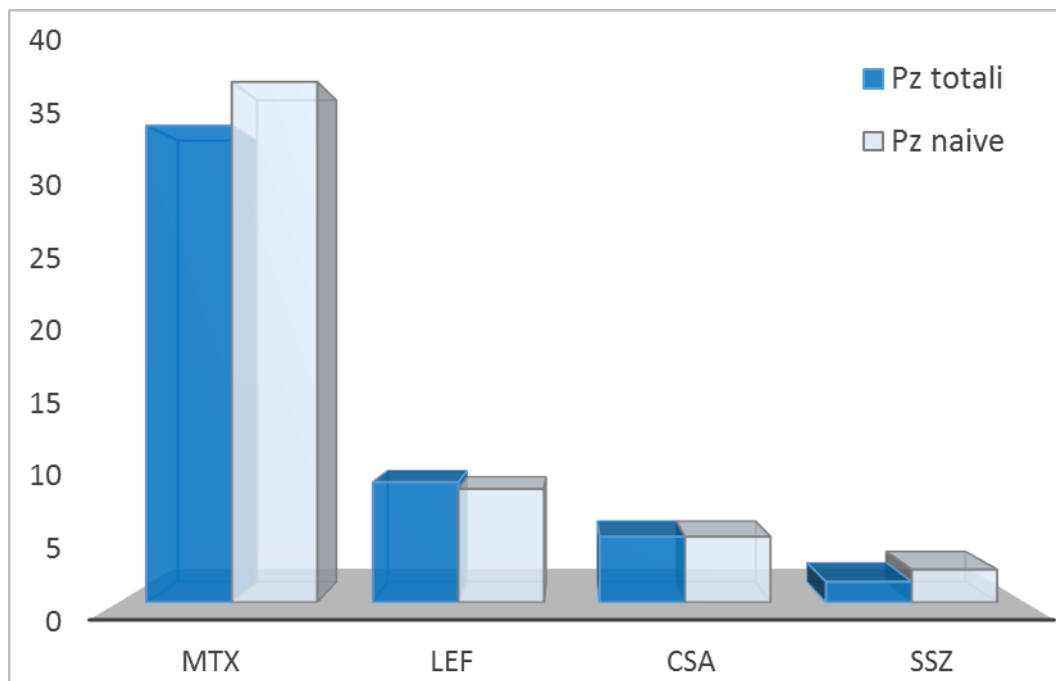
	Popolazione intera	Popolazione naive
Nr. Pazienti	272	84
M/F (%/%)	51,1 / 48,9	46,8 / 53,2
Età (anni, media \pm DS)	54,6 \pm 11,9	54,0 \pm 12,6
Peso corporeo (kg media \pm DS)	76,9 \pm 14,7	75,2 \pm 14,2
Altezza (cm, media \pm DS)	169,8 \pm 9,1	169,8 \pm 9,6
Erosioni (%)	37,9	41,7
Durata di malattia (anni, media \pm DS)	10,7 \pm 7,6	6,9 \pm 6,9
VAS dolore (scala 0-100) (media \pm DS)	44,1 \pm 33,5	56,4 \pm 32,7
DAS 28-PCR (media \pm DS)	3,3 \pm 1,5	4,1 \pm 1,3
ASDAS-PCR (media \pm DS)	2,4 \pm 1,2	2,9 \pm 1,0
Manifestazioni extraarticolari (%)	32,0	29,8

Il peso corporeo medio di questo gruppo di pazienti era di 76,9% e l'altezza media di 169,8 cm. Le erosioni nei pazienti affetti da AP erano presenti nel 37% dei casi se considerati tutti i 272 pazienti e nel 41,7% dei casi in quelli naive al biologico. Tutti i pazienti avevano una durata media di malattia di 10,7 anni e quelli naive di 6,9 anni. Tutti i pazienti al baseline presentavano un'attività di malattia a livello periferico di grado moderato sulla scala (0-100)- VAS dolore: 44,1 e DAS 28-

PCR: 3,3) peggiore nel sottogruppo dei pazienti naive al biologico (VAS dolore: 56,4 e DAS 28 PCR 4,1). Per quanto riguarda invece l'interessamento assiale 110 pz (40,4%) manifestavano infiammazione della colonna e delle articolazioni sacroiliache con un ASDAS-PCR score medio di 2,4. Di questi, 32 pazienti naive al biologico, avevano un ASDAS score medio di 4,1. Nel 32% di tutti i pazienti con AP e nel 29,8 % di quelli naive erano presenti manifestazioni extraarticolari. Il valore dell'HAQ (variabile facoltativa nel registro) non era stato inserito nel 40,1% dei casi.

Per quanto concerne i trattamenti utilizzati in AP, analogamente a quanto descritto per i pazienti con AR, sono stati raccolti i dati inerenti ai DMARDs tradizionali utilizzati prima della valutazione e sono state analizzate, sia in tutta la popolazione con AP che solamente in quella naive al biologico, le percentuali di ogni farmaco usato (figura 21).

Figura 21: Percentuale dei DMARDs sintetici utilizzati dai pazienti affetti da AP



Anche per i pazienti con AP il methotrexate rappresentava la terapia di fondo principale. E' stato utilizzato nel 34,9% di tutta la popolazione con AR e nel 38,1% dei pazienti naive al biologico. E' seguito in percentuale di utilizzo da leflunomide, assunto rispettivamente nel 8,8% e 8,3%, e, in ordine decrescente da ciclosporina (4,8% e 4,8%) e sulfasalazina (1,5% e 2,4%).

In particolare sono stati analizzati durata del trattamento con methotrexate, via di somministrazione e dosaggio medio settimanale in tutti pazienti affetti da AP e in quelli naive al biologico (tabella XX).

Tabella XX: *Terapia con MTX nei pazienti affetti da AP*

MTX	Popolazione intera	Popolazione naive
Pazienti trattati (%)	34,9	38,1
Durata terapia mesi (media \pm DS)	60,2 \pm 52,5	41,6 \pm 45,0
Dosaggio mg/sett (media \pm DS)	12,1 \pm 3,7	13,7 \pm 3,2
Formulazione im o sc (%)	71,6	75,8
Intolleranza (%)	88,4	84,8

Il 34,9% di tutti i pazienti e il 38,1% di quelli naive avevano assunto il methotrexate e rispettivamente per un periodo medio di 60,2 e 41,6 mesi. Il dosaggio medio settimanale del farmaco in tutti i pazienti considerati era di 12,1 mg; nei pazienti naive era di 13,7 mg. La dose massima del farmaco non è stata raggiunta a causa dell'intolleranza al farmaco nel 88,4% dei casi se considerati tutti i pazienti e nel 84,8% se considerati solo quelli naive. La formulazione parenterale del farmaco (intramuscolare o sottocutanea) è risultato essere la più utilizzata (71,6% e 75,8%).

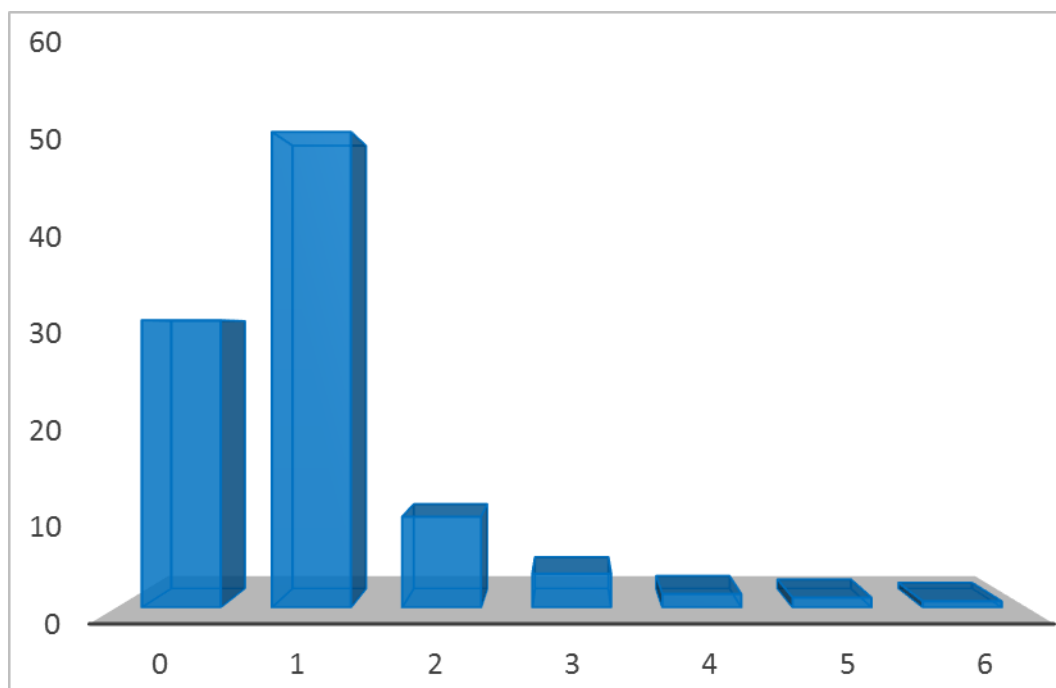
La tabella XXI riporta il trattamento con farmaci antiinfiammatori tradizionali (FANS/COXIB) e steroidei in questa categoria di pazienti al momento della valutazione. Considerando l'intera popolazione affetta da AP, FANS o COXIB venivano assunti nel 51,1% dei casi; nel 65,9% dei casi nei pazienti naive. I corticosteroidi erano utilizzati dal 43,5% dei pazienti affetti da AP e dal 47,6% dei pazienti naive con una dose media giornaliera rispettivamente di 7,5 e 6,5 mg di prednisone equivalente.

Tabella XXI: *Percentuale dell'utilizzo dei farmaci antiinfiammatori tradizionali e steroidei nei pazienti affetti da AP*

Farmaco	Popolazione intera	Popolazione naive
Uso FANS/COXIB (%)	51,1	65,9
Uso steroidi (%)	43,5	47,6
Dosaggio mg/die (media \pm DS)	7,5 \pm 5,4	6,5 \pm 3,5

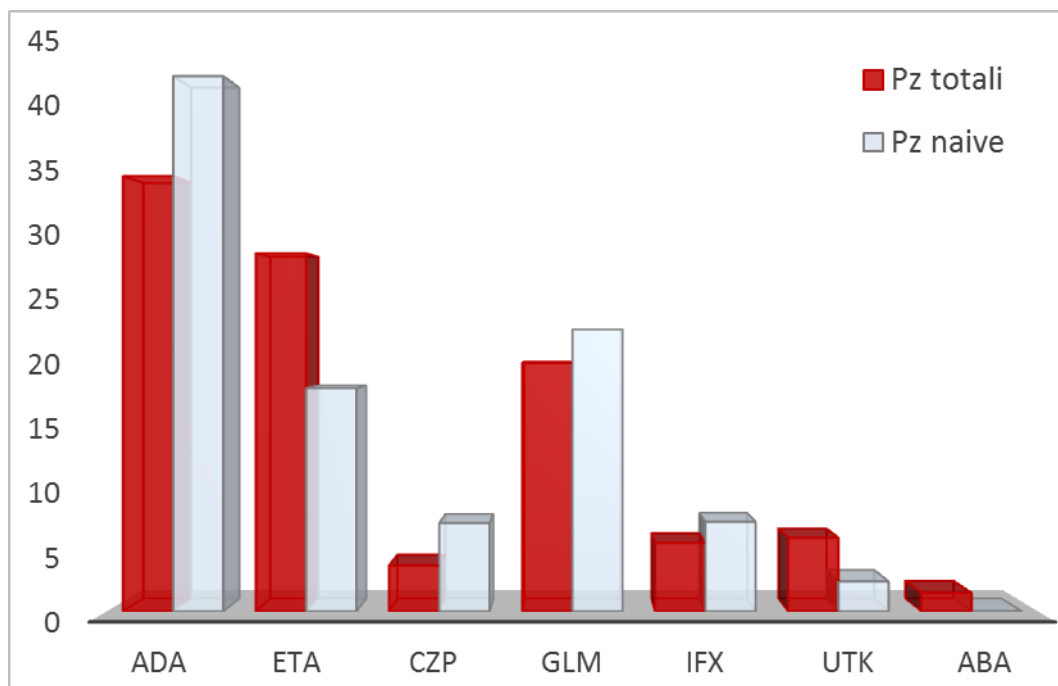
Esaminando il numero dei biologici utilizzati nei pazienti con AP (figura 22), in analogia ai pazienti con AR, si può notare come più della metà (68,7%) aveva assunto in precedenza almeno un biologico; tra questi predominavano quelli che ne avevano assunto solo uno (51,8 %) e poi in ordine decrescente (9,9%, 3,7%, 1,5%, 1,1%, 0,7%) rispettivamente quelli che avevano utilizzato due, tre, quattro, cinque e sei farmaci biologici.

Figura 22: Percentuale dei pazienti con AP che al momento dell'inserimento nel registro avevano già assunto nessuno, uno o più biologici



Analizzando il trattamento con farmaci biologici su tutta la popolazione dei pazienti affetti da AP, si nota dalla figura 23 come gli anti-TNF alfa rappresentino i farmaci più utilizzati (92,7%) in questa categoria di pazienti. Questo risultato deriva dal fatto che i farmaci con questo meccanismo d'azione erano, fino ad alcuni anni fa, gli unici indicati nel trattamento dell'AP. Tra questi, i primi ad essere commercializzati, adalimumab ed etanercept, analogamente al gruppo di pazienti con AR, sono i più frequentemente prescritti rispettivamente nel 34,9% e 28,7 % dei casi.

Figura 23: *Farmaci biologici utilizzati nei pazienti affetti da AP*



Sono seguiti in ordine decrescente da Golimumab (19,9%), infliximab (5,5% composto da 3,3% originator e 2,2% biosimilare) e certolizumab Pegol (3,7%).

Con la commercializzazione di ustekinumab è cambiata negli ultimi anni la panoramica prescrittiva dei farmaci biologici per l'AP. In questa casistica, se considerati tutti i pazienti con AP, il 5,9 % aveva assunto questo tipo di biologico; la quota di questo trattamento nei pazienti naive invece è del 2,4%.

Nei pazienti con AP Abatacept è stato prescritto in regime off-label ed utilizzato da 4 pazienti (1,5%); 3 di questi utilizzavano la formulazione sottocutanea.

Nel sottogruppo della popolazione naive , i farmaci biologici anti-TNF alfa erano prescritti nel 97,6% e specificatamente adalimumab, etanercept, golimumab, ed

infliximab (originator e biosimilare) e certolizumab rispettivamente nel 42,9% , 17,9% , 22,6%, 7,2%, 7,1% dei casi.

Analogamente a quanto effettuato nel gruppo dei pazienti con AR, sono state valutate il numero di pazienti affetti da AP che soddisfaceva pienamente i criteri di prescribilit  del farmaco biologico (tabella XXII).

Il 59,6% di tutti i pazienti e il 90,5% di quelli naive erano eleggibili per il trattamento con il farmaco biologico prescritto.

Tabella XXII: *Eleggibilit  per il trattamento con farmaco biologico in AP*

Eleggibilit�	Popolazione intera		Popolazione naive	
	Nr.pz	%	Nr.pz	%
Totale pz eleggibili	162	59,6	76	90,5%

Le motivazioni della non eleggibilit  dei farmaci biologici nei pazienti affetti da AR sono riportate nella tabella XXIII. Se considerata tutta la popolazione, il 40,4 % dei pazienti non soddisfaceva i criteri di prescribilit  dei farmaci biologici. La motivazione principale era rappresentata dal fatto che al momento della valutazione i pazienti erano gi  in terapia con il biologico (87,3%), nel 5,5 % dei casi non tolleravano i DMARDs, nel 2,7 % erano in remissione clinica e il 4,5 % dei pazienti manifestava un'artrite periferica o entesopatia in sedi non comprese per il calcolo del DAS 28 score.

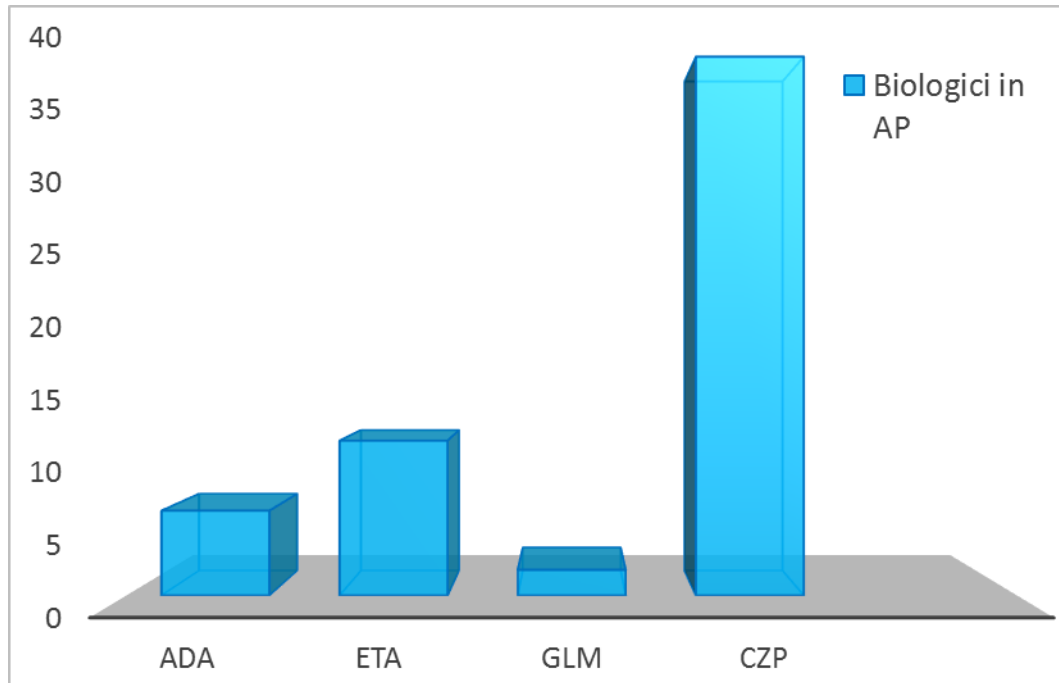
Per quanto riguarda la popolazione naive solo 8 pazienti non risultavano eleggibili: 3,6 % dei casi a causa dell'intolleranza ai DMARDs e il 5,9 % a causa dell'artrite non valutabile con il DAS28 score.

Tabella XXIII: *Motivazioni della non eleggibilità per il trattamento con farmaco biologico in AP*

Motivazioni della non eleggibilità	Popolazione intera		Popolazione naive	
	Nr.pz	%	Nr.pz	%
Terapia con biologico in corso	96	87,3	0	0
Intolleranza ai DMARDs	6	5,5	3	3,6
Remissione clinica	3	2,7	0	0
Artrite non incluse nel DAS28	5	4,5	5	5,9
Erosioni attive all'ecografia	0	0	0	0
Totale pz non eleggibili	110	40,4	8	9,5

Nella figura 24 è riportata la percentuale dei pazienti con AP che hanno fatto un tapering del biologico. In particolare, sui 95 pazienti trattati con adalimumab il 6,3% di essi aveva aumentato l'intervallo della somministrazione del farmaco che variava da 20 a 28 giorni. Per quanto concerne l'etanercept, come descritto prima, data la disponibilità del farmaco in due dosaggi diversi (25 mg 2 volte/settimana e 50 mg 1 volta alla settimana), sono state applicate due modalità di "tapering": l'aumento dell'intervallo di somministrazione del farmaco per entrambi i dosaggi oppure il mantenimento della somministrazione settimanale passando al dosaggio di 25 mg. Dei 78 pazienti in trattamento con questo farmaco, in questa casistica, nell' 11,5% dei casi era stato fatto il tapering del biologico. Solo 1 paziente su 54 trattati con Golimumab ha aumentato l'intervallo tra le somministrazioni a 45 giorni. I pazienti trattati con Certolizumab Pegol in questa casistica di pazienti erano 10 e 4 pazienti (40%) avevano prolungato l'intervallo di somministrazione.

Figura 24: Percentuale dei pazienti con AP che hanno fatto un tapering del biologico a seconda del biologico utilizzato



3.3 SPONDILITE ANCHILOSANTE

Nella tabella XXIV sono riportate le caratteristiche dei pazienti affetti da SA. Nella casistica valutata questa patologia era più frequente nel sesso maschile, precisamente nel 61,9% di tutti i pazienti con SA e nel 52,6 % dei pazienti naive al biologico. L'età media di tutti i pazienti e di quelli naive era rispettivamente di 46,8 e 45,3 anni.

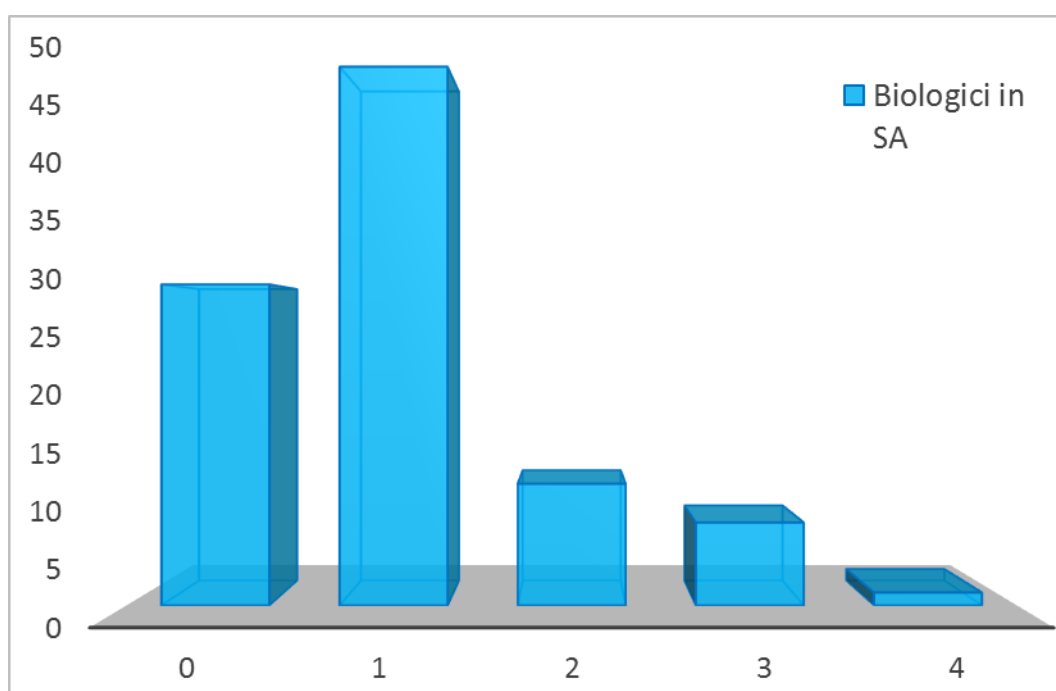
I pazienti presentavano al baseline un peso corporeo medio di 74,2 kg e un'altezza media di 170,5 cm. La durata media di malattia era di 12,6 anni se considerata tutta la casistica con SA e di 7,8 anni in quelli naive. L'attività di malattia espressa con la scala VAS dolore (0-100) e ASDAS-PCR score risultava in media moderata in tutti i pazienti (VAS: 41,8; ASDAS-PCR: 2,2), più alta nel sottogruppo dei pazienti naive (VAS: 59,6; ASDAS-PCR :3,0). Il valore dell'HAQ non è stato inserito nel 75 % dei casi. Le manifestazioni extrarticolari erano presenti nel 24,4% di tutta la popolazione valutata con SA e nel 36% dei pazienti naive al biologico.

Tabella XXIV: *Caratteristiche dei pazienti affetti da SA*

	Popolazione intera	Popolazione naive
Nr. Pazienti	168	50
M/F (%/%)	61,9 /38,1	52,6/47,4
Età (anni, media \pm DS)	46,8 \pm 12,1	45,3 \pm 12,1
Peso (kg media \pm DS)	74,2 \pm 14,7	72,9 \pm 16,6
Altezza (cm, media \pm DS)	170,5 \pm 9,1	168,9 \pm 9,3
Durata di malattia (anni, media \pm DS)	12,6 \pm 9,1	7,8 \pm 8,3
VAS dolore (scala 0-100) (media \pm DS)	41,8 \pm 31,4	59,6 \pm 34,7
ASDAS-PCR (media \pm DS)	2,2 \pm 1,3	3,0 \pm 1,3
Manifestazioni extraarticolari (%)	24,4	36,0

Esaminando il numero dei biologici utilizzati nei pazienti con SA (figura 25) si può notare come anche in questo gruppo di pazienti, più della metà (70,2%) aveva assunto in precedenza almeno un biologico; tra questi predominavano quelli che ne avevano assunto solo uno (50,0 %) e poi in ordine decrescente (11,3%, 7,7%, 1,2%) rispettivamente quelli che avevano utilizzato due, tre e quattro farmaci biologici.

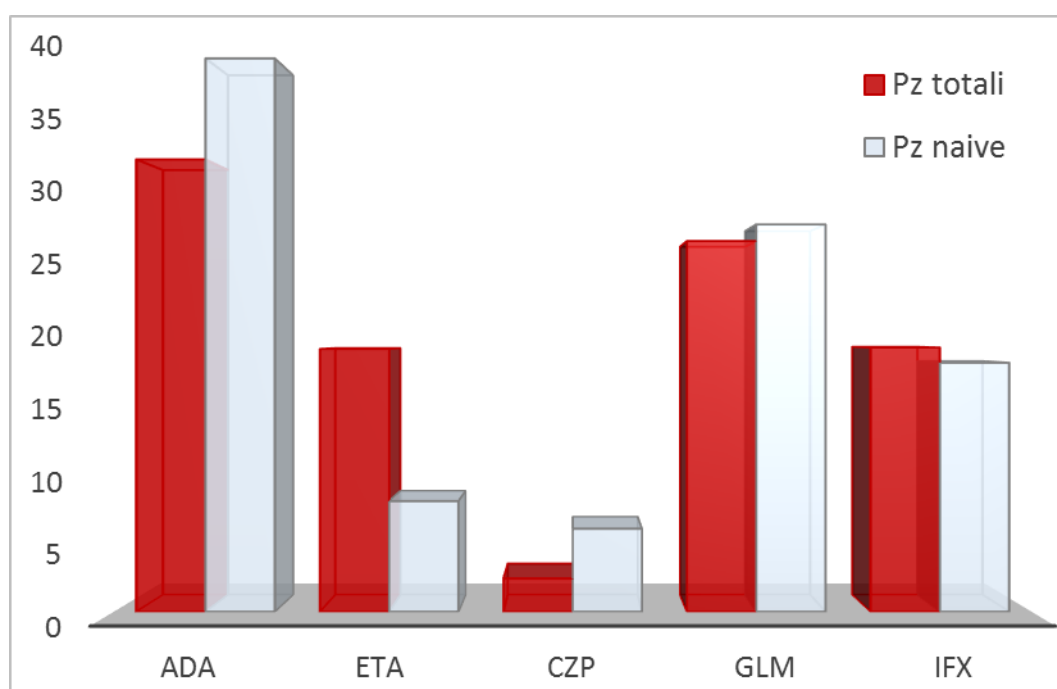
Figura 25: *Percentuale dei pazienti con SA che al momento dell'inserimento nel registro avevano già assunto nessuno, uno o più biologici*



Tra i 168 pazienti affetti da SA il 100% ha ricevuto un anti-TNF α come prima linea biologica (unica classe di biologici in commercio per la spondilite anchilosante fino al mese scorso quando è stato approvato un anti IL17,

secukinumab). In questa categoria di pazienti i farmaci più prescritti sono risultati adalimumab e golimumab rispettivamente nel 32,7% e 26,8% dei casi. Sono seguiti in ordine decrescente da Etanercept (19,0%), Infliximab originator (14,9%), infliximab biosimulare (4,2%) e certolizumab Pegol (2,4%) (figura 26).

Figura 26: *Farmaci biologici utilizzati nei pazienti affetti da SA*



Per quanto concerne invece i biologici nel sottogruppo dei pazienti con SA naive (figura 26) a questo tipo di trattamento, si nota dalla figura che, analogamente a tutta la popolazione con SA, adalimumab e golimumab sono i più utilizzati rispettivamente nel 40,0% e 28,0% dei casi. Infliximab (originator e biosimilare), Etanercept e certolizumab Pegol sono prescritti invece rispettivamente nel 18,0%, 8% e 6% dei casi.

Nella tabella XXV è riportato il trattamento con farmaci antiinfiammatori tradizionali (FANS/COXIB) e steroidei in SA al momento della valutazione. Considerando l'intera popolazione affetta da SA il 45,2% dei soggetti

assumevano FANS o COXIB; la percentuale saliva al 76,0% dei casi nei pazienti naive. I corticosteroidi erano utilizzati dal 17,3% di tutti i pazienti affetti da SA e dal 26,0 % dei pazienti naive con una dose media giornaliera rispettivamente di 6,1 e 8,1 mg di prednisone equivalente.

Tabella XXV: *Percentuale dell'utilizzo dei farmaci antiinfiammatori tradizionali e steroidi nei pazienti affetti da SA*

Farmaco	Popolazione intera	Popolazione naive
Uso FANS/COXIB (%)	45,2	76,0
Uso steroidi (%)	17,3	26,0
Dosaggio mg/die (media \pm DS)	6,1 \pm 3,2	8,1 \pm 2,5

Per quanto concerne i criteri di prescribilit , tutti i pazienti affetti da SA (100%) soddisfacevano pienamente questi criteri. (tabella XXVI)

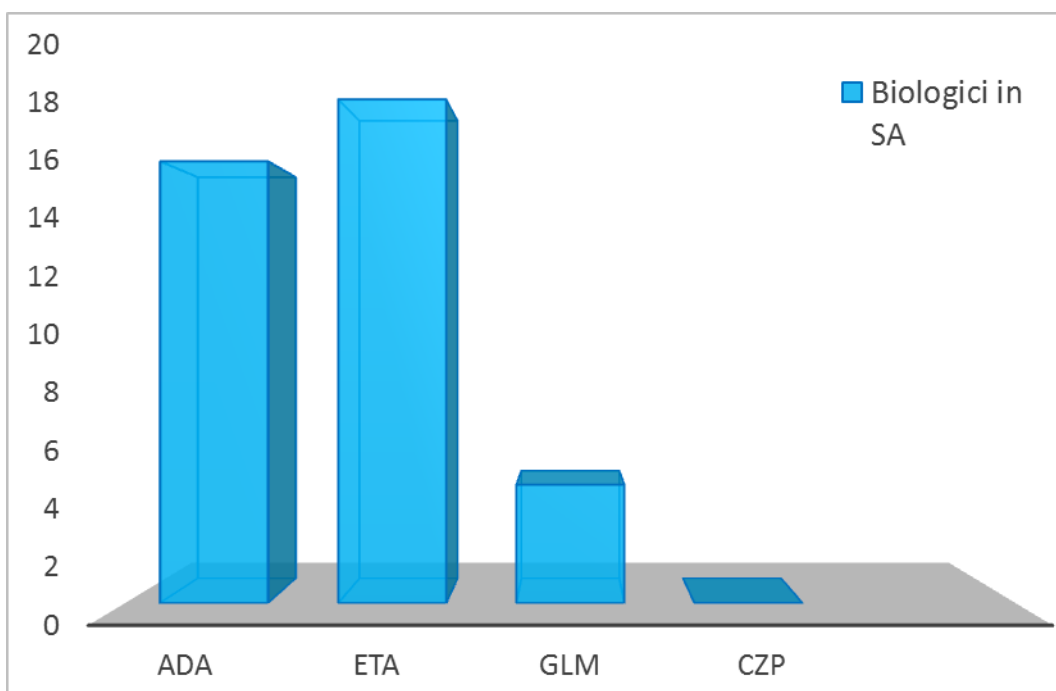
Tabella XXVI: *Eleggibilit  per il trattamento con farmaco biologico in SA*

Eleggibilit�	Popolazione intera		Popolazione naive	
	Nr.pz	%	Nr.pz	%
Totale pz eleggibili	168	100	50	100

Nella figura 27   riportata la percentuale dei pazienti con SA sottoposti al trattamento con farmaco biologico in regime di "tapering". In particolare, il 16,4% dei pazienti trattati con adalimumab aveva aumentato l'intervallo della somministrazione del farmaco che variava dal 20 a 28 giorni. L'etanercept   stato sottoposto al tapering nel 18,7% dei casi in questo sottogruppo di pazienti. Il

tapering del Golimumab è stato effettuato nel 4,4% dei pazienti con SA. Nessun paziente in trattamento con Certolizumab Pegol aveva prolungato l'intervallo di somministrazione.

Figura 27: Percentuale di pazienti con SA che hanno fatto tapering del biologico a seconda del biologico utilizzato



DISCUSSIONE

L'AR, l'AP e la SA sono malattie sistemiche croniche che possono diventare, se non adeguatamente trattate, invalidanti sia per l'individuo che per la società. La diagnosi precoce e l'inizio, prima possibile, di un trattamento efficace al fine di controllare lo stato infiammatorio e conseguentemente ridurre o prevenire i danni da esso stabiliti, rappresentano oggi un "must" per il reumatologo. In tutte queste patologie, l'uso dei farmaci biologici in generale e degli anti-TNF α in particolare ha modificato la storia clinica e ha migliorato considerevolmente nelle ultime due decenni la storia naturale delle patologie reumatiche [203-208].

La maggior parte dei dati clinici, di efficacia e di sicurezza, di questi farmaci provengono dagli studi clinici controllati randomizzati che, com'è noto, vengono condotti in una categoria selezionata di pazienti. I risultati ottenuti da questi studi possono essere talvolta difficilmente trasferibili pertanto in modo ampio alla "real-life". Per questo motivo, in diversi paesi sono stati creati dei registri locali e nazionali per i farmaci biologici che sono studi di coorte prospettici osservazionali e longitudinali finalizzati a valutare gli "outcomes" a lungo termine, sia in termini di efficacia che di sicurezza, di questi farmaci. Su questa linea è stato costituito nella regione Veneto il registro dei farmaci biologici che rappresenta un database importante per la ricerca sulle malattie infiammatorie e i farmaci utilizzati nell'area reumatologica. Questo registro ha permesso la progettazione dello studio BioReVe che, oltre a verificare l'adeguatezza prescrittiva dei farmaci biologici nella regione Veneto, è finalizzato a valutare le caratteristiche dei pazienti affetti da AR, AP e SA e i trattamenti con DMARDs sintetici e biologici ai quali sono sottoposti questi pazienti.

La maggior parte dei pazienti trattati con i farmaci biologici nella casistica di Verona, come atteso dai dati epidemiologici, era affetto da AR (55,2 %) a seguire dalle altre patologie reumatiche studiate, AP (27,7%) e SA (17,1%).

Le maggior parte delle caratteristiche socio-demografiche (età, sesso, peso, altezza) descritte in questa casistica sono sovrapponibili a quelle già riportate da altri studi in letteratura. In particolare l'AR è una patologia che colpisce più frequentemente il sesso femminile mentre la SA quello maschile. Per quanto riguarda il rapporto M/F nei pazienti affetti da SA, questo è stato ridimensionato negli ultimi anni. Se un tempo si parlava di un rapporto 9:1, i più recenti dati epidemiologici riportano un rapporto 2:1 [93]. Questo è legato da un lato all'introduzione di nuovi criteri diagnostici per le spondiloartriti che hanno permesso una diagnosi più precoce ma anche la possibilità di classificare pazienti precedentemente esclusi, dall'altro (anche alla luce della disponibilità di un'opzione terapeutica efficace) ad una maggior sensibilità per la patologia da parte della classe medica.

I pazienti affetti da AP nella casistica di Verona avevano un peso corporeo (e un BMI) tendenzialmente più alto rispetto agli altri gruppi di pazienti (AR e SA). Diversi studi hanno riportato una correlazione tra il BMI e le malattie infiammatorie e in particolare nell' AP. Inoltre è stato dimostrato che l'obesità rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo dell'AP [237]. Anche Al Mutairi e i suoi colleghi [238] confermano questa correlazione nel loro studio. Gli stessi autori hanno dimostrato che gli interventi finalizzati alla perdita di peso nei pazienti in terapia con farmaci biologici hanno aumentato l'efficacia dei farmaci rispetto ai controlli[238].

Nella nostra popolazione affetta da AR le erosioni ossee erano più frequenti nei soggetti sieropositivi rispetto a quelli sieronegativi (84,4% versus 56,2%).

Le erosioni ossee nell'AR sono espressione di una malattia più aggressiva e di lunga durata. Inoltre, come già descritto ampiamente in letteratura [44, 209], il danno osseo è maggiormente presente nei pazienti sieropositivi per gli autoanticorpi FR e anti-CCP. La positività per questi autoanticorpi è spesso associato ad una peggiore sintomatologia ed aumento della mortalità nei pazienti affetti da AR [44, 209].

Un altro fattore prognostico negativo per i pazienti con AR è rappresentato dalla durata di malattia che si è dimostrata essere determinante per la disabilità lavorativa; infatti oggi si presta molta attenzione alla diagnosi precoce della malattia al fine di trattare tempestivamente i pazienti e ridurre i tassi di invalidità [210]. I dati provenienti dal registro svedese dei biologici [211] dimostrano che dopo 3 anni di terapia con anti-TNF, i pazienti affetti da AR avevano riacquisito la loro abilità lavorativa e la percentuale di questi pazienti era superiore in quelli con durata di malattia inferiore ai 5 anni. Dall'analisi effettuata sulla casistica di Verona, indipendentemente dalla patologia considerata, la durata media di malattia al momento dell'inizio della terapia con farmaci biologici era inferiore nei pazienti naive rispetto alla totalità della popolazione. Questo è dovuto al fatto che nella popolazione totale erano presenti anche pazienti long-standing che hanno avuto accesso alla terapia con farmaci biotecnologici solo in fase avanzata di malattia. La durata di malattia nei pazienti naive è superiore rispetto alle medie europee. Questo impone comunque una riflessione se l'accesso a terapie in grado di modificare la storia naturale della patologia non dovrebbe essere garantita in una fase più precoce. Tuttavia le autorità regolatorie tendono a limitare la spesa farmaceutica senza tenere conto dei costi indiretti della disabilità.

Ai fini della valutazione della malattia e del follow-up delle malattie reumatiche risulta cruciale l'utilizzo di indici di attività di malattia. In tal senso sono stati

validati degli indici compositi quali DAS 28-PCR score per l'AR e l'AP e ASDAS-PCR score per la SA e l'AP che tuttora vengono utilizzati negli studi clinici e nella pratica clinica quotidiana. E' stato riportato da alcuni studi che l'attività di malattia all'inizio del trattamento con i farmaci biologici rappresenta un fattore predittivo della risposta ai farmaci biologici, della qualità di vita e dell'abilità lavorativa. I dati provenienti dal registro svedese mostravano che, dopo 5 anni di trattamento con gli anti TNF alfa, i pazienti riducevano significativamente i giorni di assenza dal lavoro e non vi era alcuna differenza significativa tra questi con alta o moderata attività di malattia all'inizio del trattamento [212] .

Tutti i pazienti valutati in questo studio avevano mediamente un grado moderato di attività di malattia. Nella popolazione totale, valutata trasversalmente, erano presenti anche soggetti con bassa attività di malattia o in remissione grazie al trattamento già instaurato che hanno abbassato la media generale. L'attività di malattia sia nei pazienti affetti da AR, che da AP e SA era, come atteso, più alto nei pazienti naive al biologico. Un'alta attività di malattia nonostante la terapia standard è il criterio principale che regola l'accesso ai biologici nel nostro Paese.

Volutamente non abbiamo condotto un'analisi descrittiva circa i valori di HAQ. Il dato (facoltativo nel registro veneto) non è stato inserito dai clinici nella maggior parte dei pazienti: nel 72,4%, 59,9% e 75% dei pazienti affetti rispettivamente da AR, AP e SA. L'analisi sarebbe risultata quindi inficiata da questo bias. Il mancato inserimento del dato sottolinea una discrepanza tra quanto viene eseguito all'interno degli studi clinici e nella pratica clinica e tra linee guida e real life. La maggior parte delle ultime linee guida sottolinea l'importanza dei PROs (Patient Reported Outcomes) tra cui l'HAQ nella valutazione globale dell'efficacia di un

trattamento per le malattie reumatiche. Tuttavia, l'esiguo tempo a disposizione ne limita l'applicabilità nella pratica quotidiana.

Sebbene l'infiammazione articolare e il danno osseo rappresentino le manifestazioni dominanti delle malattie reumatiche in oggetto, le manifestazioni extraarticolari possono talvolta accompagnare queste malattie e condizionare la scelta del farmaco.

In diversi studi è stato riportato che la presenza delle manifestazioni extrarticolari nei pazienti con AR [213] rappresenta un fattore prognostico negativo che si traduce in mortalità più elevata, stato funzionale peggiore e tasso di comorbilità significativamente maggiore rispetto ai pazienti senza manifestazioni extrarticolari. [213-216]. La prevalenza di queste manifestazioni nei pazienti con AR è molto variabile in letteratura con percentuali che variano dal 17,8% al 50,1% a seconda della casistica studiata [213-222]. La prevalenza delle manifestazioni extrarticolari nei pazienti affetti da AR di Verona era nel range (18% nei pazienti naive e nel 19,2 % se considerati tutti i pazienti affetti da AR) ma il tasso era tendenzialmente ai limiti inferiori. Dall'analisi della letteratura al riguardo si evince che l'ampia variabilità della prevalenza delle manifestazioni extrarticolari è determinata da diversi fattori. In primis, è stato suggerito da alcuni studi che l'etnia sia un fattore predisponente lo sviluppo di queste manifestazioni; infatti sono riportati in letteratura polimorfismi genetici che caratterizzano alcune popolazioni (es gli iberici) [213, 222] e che più frequentemente sviluppano queste manifestazioni. Inoltre, è stato dimostrato che il fattore reumatoide, ma non gli anticorpi anti-CCP, è fortemente associato alla presenza delle manifestazioni extrarticolari. All'interno del registro veneto la sieropositività è intesa come positività per fattore reumatoide, anti CCP o entrambi. Non è stato pertanto possibile verificare il peso dell'uno o degli altri nella nostra casistica.

Infine l'alta attività di malattia e la durata della stessa sembrano a loro volta predisporre lo sviluppo di queste manifestazioni.

Le manifestazioni extrarticolari nei pazienti affetti da AP valutati in questo studio erano presenti nel 32% se considerati tutti i pazienti in trattamento con farmaco biologico e nel 29,8% in quelli naive a questo trattamento.

Secondo quanto descritto in letteratura, le manifestazioni extrarticolari nei pazienti affetti da AP sono correlati al sesso (più frequenti nei maschi), all'interessamento assiale, alla durata di malattia, al fumo, all'attività di malattia [223]. In questa casistica si nota che la percentuale delle manifestazioni extrarticolari nella popolazione naive era inferiore rispetto a quella di tutta la popolazione con AP. Analizzando questo dato, è stato riscontrato che la percentuale dei maschi nei pazienti naive era più basso (46,8% versus 51,1%), l'interessamento assiale era meno frequente (32% versus 40,4%) e la durata media di malattia era inferiore (6,9 anni versus 10,7 anni). La prevalenza di queste manifestazioni nella popolazione studiata da Peluso e colleghi era del 49%, più alta rispetto alla popolazione di Verona. Questa differenza potrebbe essere attribuita in parte alle caratteristiche intrinseche della patologia nelle popolazioni studiate oppure al fatto che i pazienti della nostra casistica, soprattutto nel dato trasversale, assumevano già farmaci biologici che verosimilmente hanno garantito un migliore controllo dell'attività di malattia e delle manifestazioni extra-articolari ad essa correlate. Un'altra ipotesi potrebbe essere correlata alla variabilità del dato raccolto considerando che nella maggior parte dei casi la fonte è l'anamnesi clinica riportata dal paziente.

La prevalenza delle manifestazioni extrarticolari nei pazienti affetti da SA di Verona, se confrontata con la prevalenza media riportata in una meta-analisi del 2013 (dal 6,8% al 25,8%) risulta più alta (24,4% su tutti i pazienti e 36% su quelli

naive). Gli autori della review tuttavia ribadiscono l'eterogeneità dei risultati e degli studi analizzati che potrebbe giustificare la variabilità del dato. In effetti, la prevalenza delle manifestazioni extrarticolari in SA incrementava con l'aumento della durata di malattia (superiore a 10 anni), variava a seconda dell'area geografica (più alta nel Nord America ed in Europa) e in base alla modalità della segnalazione del dato (più alta nel self-reported). Esaminando in dettaglio, nei pazienti con SA di Verona, le sopracitate variabili (durata media di malattia dei pazienti era da 7,8 al 12,6 anni, area geografia europea, il dato raccolto dall'anamnesi del paziente), in base alle considerazioni effettuate, potrebbe spiegare il dato riscontrato.

Per quanto riguarda il trattamento, le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano l'utilizzo in prima linea dei DMARDs sintetici in associazione a basse dosi di glucocorticoidi in AR [114,206], DMARDs sintetici e FANS/COXIB in AP [114] e FANS/COXIB in SA. In questa casistica, come atteso e come raccomandato dalle linee guida il DMARDs più utilizzato era il methotrexate. A differenza di quanto riportato negli altri studi solo il 41,8% di tutti i pazienti con AR avevano assunto cronicamente questo farmaco preferendo la somministrazione parenterale rispetto a quella orale [204]. Inoltre il dosaggio medio di methotrexate utilizzato in questa categoria di pazienti era più basso rispetto a quello raccomandato dalle linee guida (20 mg/settimana) [206], a causa dell'intolleranza al farmaco nel 82,8 % dei casi. L'uso del methotrexate risulta ad oggi subottimale e delimita un'area di inappropriatezza ancora da colmare. Per quanto riguarda l'intolleranza al methotrexate (nausea, vomito, incremento delle transaminasi), le ultime linee guida raccomandano la supplementazione tout cours con acido folico nei pazienti che avviano un trattamento con methotrexate per minimizzare gli effetti collaterali [204]. Questo potrebbe in minima parte spiegare

l'intolleranza nella coorte storica. Un'ipotesi che si può addurre circa il mancato raggiungimento della dose massima è la presenza nelle nostre popolazioni di polimorfismi che determinano una maggiore intolleranza. Anche nei pazienti con AP il methotrexate era sottoutilizzato con dosaggi più bassi rispetto a quelli raccomandati (i dati sull'efficacia di Methotrexate nell'AP sono stati dimostrati nel TICOPA trial a dosaggi di 25 mg/settimana) [114] . Per quanto concerne la SA i farmaci antiinfiammatori FANS o COXIB rappresentano il trattamento di prima linea. E' stato dimostrato che l'assunzione continua di questi farmaci in pazienti con elevata PCR determina una ridotta progressione radiologica rispetto all'assunzione al bisogno [100]. Tuttavia, l'uso di questi farmaci in modo continuo e a lungo termine, a causa degli effetti collaterali, potrebbe risultare improponibile ad una categoria di pazienti e il loro utilizzo andrebbe ponderato in termini di rischio-beneficio. [100]. I pazienti di Verona affetti da SA naive al biologico assumevano più frequentemente i FANS/COXIB rispetto a quelli in trattamento con farmaco biologico. Tutti i pazienti avevano comunque eseguito un trattamento pregresso con anti-infiammatori presupposto inderogabile alla prescrizione di un farmaco biotecnologico. I farmaci antiinfiammatori erano utilizzati anche da un'alta percentuale di pazienti affetti da AR e AP.

Sorprende soprattutto il dato relativo ai pazienti con AR. Il 100% dei pazienti ha assunto FANS o COXIB. Nell'AR il trattamento con anti-infiammatori dovrebbe rappresentare un trattamento di supporto alla terapia di fondo con DMARDs. L'ampia diffusione dei FANS anche come farmaci da banco supporta l'uso indiscriminato anche per auto-somministrazione di queste molecole. Per quanto concerne i glucocorticoidi, venivano utilizzati in tutte e tre le patologie. Da linee guida il trattamento con glucocorticoide a dosi medio-basse (corrispondenti ai dosaggi medi registrati nei nostri pazienti) risulta indicato nel trattamento dell'AR

in associazione ai DMARDs nei primi 6 mesi. Tuttavia una certa percentuale dei pazienti continua il glucocorticoide in maniera continuativa. In particolare nell'AR si è dimostrato come l'utilizzo dei glucocorticoidi in associazione al methotrexate conferisse una protezione strutturale aggiuntiva rispetto al methotrexate in monoterapia [204].

Da linee guida non vi sarebbe indicazione ad un trattamento orale con glucocorticoidi né nell'AP che nella SA. In queste patologie, lo steroide andrebbe riservato al trattamento infiltrativo locale.

Tutti i biologici disponibili in commercio hanno dimostrato di essere in grado di controllare la sintomatologia dolorosa e la rigidità infiammatoria che caratterizzano le malattie reumatiche ed inoltre, di ripristinare o migliorare le capacità funzionali del soggetto affetto da queste malattie.

Per quanto riguarda l'AR sia gli anti-TNF α che tocilizumab, abatacept e rituximab sono risultati efficaci anche nel controllo della progressione radiologica. Un risultato sostanzialmente analogo è stato ottenuto con gli anti-TNF α nell'AP. Nella SA gli anti TNF non hanno evidenziato un effetto sull'evoluzione strutturale della malattia. Sono stati recentemente pubblicati i dati relativi all'uso di secukinumab che per la prima volta ha dimostrato un effetto di un trattamento con farmaci biotecnologici sul danno radiologico nella SA.

L'effetto dei biologici soprattutto sul danno radiologico dell'artrite, con la sola esclusione del tocilizumab, è risultato maggiore quando questi farmaci sono stati associati ad una terapia di fondo (Cristancho et al recente sistematica review). Le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano pertanto sia nell'artrite reumatoide che nell'artrite psoriasica con manifestazioni periferiche di somministrare il farmaco insieme ad almeno un DMARDs.

Gli anti-TNF α sono i farmaci che hanno indicazione in tutte le tre patologie in esame ed hanno rappresentato fino ad alcuni anni fa, quando altre molecole hanno avuto l'indicazione in prima linea, il biologico di scelta a meno che non fossero presenti comorbidità di rilievo.

In questa casistica di pazienti, il 54,8% di tutti i pazienti affetti da artrite reumatoide e il 92,7% dei pazienti affetti da artrite psoriasica e il 100% dei pazienti con spondilite anchilosante aveva ricevuto un farmaco anti-TNF α come prima linea biologica. Al momento della valutazione questa classe di farmaci era l'unica in commercio ad avere l'indicazione per la SA.

Al momento attuale non esistono dati EBM e non ci sono dei fattori predittivi che supportino l'utilizzo di un anti-TNF α rispetto ad un altro o di un anti-TNF rispetto ad un farmaco con altro meccanismo d'azione. Confrontando in maniera indiretta la risposta ACR 20, ACR 50 e ACR 70, nessun farmaco ha dimostrato un'efficacia superiore ad un altro in prima linea. [206].

La maggior parte dei nostri pazienti ha ricevuto un farmaco per via sottocutanea. La via di somministrazione endovenosa è stata utilizzata in una percentuale inferiore di pazienti. La somministrazione e.v. è infatti gravata dalla necessità di avere a disposizione delle poltrone infusionali e del personale infermieristico dedicato che non sono necessarie nella somministrazione sottocutanea, tranquillamente eseguita in maniera autonoma dal paziente al proprio domicilio. Vari studi hanno inoltre evidenziato come il paziente giovane con attività lavorativa prediliga una via di somministrazione sottocutanea rispetto alla permanenza al Centro Reumatologico nelle ore lavorative. Dai dati di Registro (GISEA, DANBIO, CORRONA) la percentuale di pazienti che ha iniziato un trattamento biologico tendeva ad essere egualmente distribuito tra infliximab, etanercept e adalimumab [203,206]. Nella nostra casistica le percentuali di

utilizzo di adalimumab e etanercept è risultata maggiore per ragioni di ordine pratico già descritte sopra.

I pazienti della nostra casistica hanno utilizzato più farmaci biotecnologici anche della stessa classe farmaceutica (anti TNF). Per quanto riguarda la seconda linea biologica, le linee guida suggeriscono al fallimento di una prima linea biologica di passare ad un farmaco della stessa classe, ma con caratteristiche farmacocinetiche differenti oppure se disponibili a farmaci con meccanismo d'azione differente. In nessuna delle patologie in esame il fallimento di un primo anti-TNF α , sia che il farmaco sia stato sospeso per inefficacia, sia che sia stato sospeso per effetti collaterali, pregiudica la successiva risposta ad un altro farmaco della stessa classe. Gli studi pubblicati sullo *switch* da un farmaco all'altro sono poco numerosi e sono stati eseguiti soprattutto per l'artrite reumatoide. Sia per l'artrite reumatoide che per AP e SA ulteriori informazioni sono state fornite sempre dai dati ricavati dai Registri.

Uno dei Registri che ha permesso di ottenere un numero importante di informazioni in questo contesto è il CORRONA [225] che ha evidenziato come infliximab, adalimumab ed etanercept abbiano determinato risposte cliniche sostanzialmente simili dal punto di vista statistico, sia qualora vengano prescritti a pazienti biologo-naïve, sia nel caso in cui venga intrapresa una terapia anti-TNF α di seconda linea.

Dallo studio CORRONA è emerso altresì come i pazienti con uno o più *switch* di anti-TNF α avessero tassi di risposta, remissione e continuità terapeutica via via sempre inferiori all'aumentare dei tentativi effettuati [225]. Il dato trova conferma nel registro Spagnolo BIOBADASER, dove in particolare emerge come la terapia di seconda linea con anti-TNF α sia gravata da tassi di discontinuità sempre maggiori ad ogni anno di trattamento [226].

Nell'artrite reumatoide è possibile utilizzare anche molecole con meccanismo d'azione differente (tocilizumab, abatacept, rituximab, anakinra) che possono pertanto essere impiegati al posto degli anti-TNF α . Le linee guida propongono queste due opportunità, un nuovo anti-TNF α o un farmaco con differente meccanismo d'azione, come alternative.

Un dato che emerge dalla letteratura è però che l'efficacia dell'anti-TNF α di seconda linea sia maggiore qualora il primo venga sospeso per un evento avverso anziché per perdita di efficacia [227,228].

Sempre nell'AR, esistono altresì evidenze che un anti-TNF α di seconda linea abbia una probabilità circa doppia di subire uno stop (per qualsiasi motivo) rispetto ad un biologico non-anti-TNF α e che la durata della terapia sia in media più elevata nello *swap* rispetto allo *switch* [229]. Per questo motivo, la tendenza a passare ad un altro meccanismo d'azione (*swap*) sta diventando sempre più frequente. E' giusto peraltro sottolineare come ad oggi non ci siano RCTs in cui sia stato adeguatamente valutato lo *switch* e lo *swap* tra i diversi farmaci e non esistono quindi dati convincenti che possano supportare la scelta di un farmaco rispetto ad un altro [230].

Per quanto riguarda questa categoria di farmaci Abatacept è il più utilizzato (25,4%). Le motivazioni all'uso più diffuso rispetto agli altri farmaci sono molteplici. Il farmaco sarebbe caratterizzato da un profilo di safety migliore soprattutto per quanto riguarda il rischio di infezione rispetto agli altri biotecnologici e questo conferisce alla molecola un quid aggiuntivo. Abatacept agisce come inibitore della co-stimolazione della cellula T, bloccando sia la linea linfoide che la linea mieloide dell'infiammazione [231-232]. Questo dato conferisce a questo farmaco il razionale di essere utilizzato ancora di più nei pazienti sieropositivi per il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-CCP.

L'indicazione di essere prescritto in prima linea permette inoltre all'Abatacept di essere utilizzato anche nei pazienti naive. Infatti in questa casistica di pazienti questo farmaco era utilizzato nel 25% dei casi. Abatacept non è indicato nell'AP ed SA. Per quanto riguarda l'AP, nella nostra casistica abatacept è stato utilizzato in 4 pazienti in regime di off-label autorizzato. I pazienti in oggetto avevano o già utilizzato tutti i farmaci on label disponibili al momento in commercio o presentavano controindicazioni al prosieguo con farmaci anti TNF. L'uso off label in artrite psoriasica è stato approvato sulla base di uno studio di fase II. Lo sviluppo del farmaco in AP sta proseguendo e risulta attualmente in corso uno studio di fase III.

Nei pazienti affetti da AR sono stati utilizzati tocilizumab, rituximab ed anakinra in ordine decrescente di frequenza.

Dagli studi randomizzati e controllati registrativi circa un terzo dei pazienti affetti da AR e AP trattati con gli antagonisti del TNF α presenta una risposta inadeguata o effetti collaterali che costringono alla sospensione del farmaco [233]. Per i pazienti affetti da SA viene riportata una percentuale di inefficacia intorno al 25%. Nella pratica clinica la percentuale di non-responders e/o di sospensione della terapia per effetti collaterali è superiore rispetto a quanto descritto negli studi clinici.

In questa casistica, più della metà dei pazienti (76,4% in AR, 68,7% in AP e 70,2% in SA), avevano utilizzato precedentemente alla baseline almeno un farmaco biologico; e tra questi prevalevano quelli che ne avevano assunto solo uno. Il 50,1% dei pazienti affetti da AR, il 51,8% dei pazienti affetti da AP e il 50,0% dei pazienti affetti da SA ha sospeso il trattamento con il primo farmaco biologico. Questi dati sono in linea con quanto riportato nei Registri GISEA, CORRONA e DANBIO e rappresentativi della real life.

L'obiettivo del trattamento con i farmaci biologici è rappresentato dal raggiungimento della remissione clinica o la bassa attività di malattia predefinita. Le linee guida suggeriscono che, qualora questo target fosse raggiunto e mantenuto per un determinato periodo (generalmente 6 mesi) i clinici possano considerare di ridurre il dosaggio del farmaco o aumentare l'intervallo tra le somministrazioni [233-234]. Negli ultimi anni, diversi studi hanno cercato di applicare questa strategia terapeutica, o dimezzando la dose del farmaco o aumentando l'intervallo di somministrazione. Emerge, dalla maggior parte di questi, che il rischio della riacutizzazione della malattia in questi casi sia più basso rispetto alla sospensione completa del trattamento; inoltre i tassi dei "flares" sono inversamente proporzionali alla bassa attività di malattia al momento del tapering e alla durata della remissione clinica [233,234,236]. Anche nell'esperienza clinica di Verona viene effettuato il tapering nei pazienti in remissione. I farmaci più frequentemente usati con questa strategia terapeutica sono, nella categoria degli anti TNF alfa, adalimumab ed etanercept con tassi rispettivamente di 14,7% e 8,4% nei pazienti con AR, 6,3% e 11,5 % nei pazienti con AP e 16,4% e 18,7% nei pazienti con SA. Per quanto riguarda gli altri farmaci anti-TNF α le percentuali dei pazienti erano più bassi; golimumab solo nel 1,8% in AP e 4,4% in SA e Certolizumab Pegol nel 40% (4 pazienti su 10) in AP e nessuno in SA. Questo risultato può essere spiegato in vari modi. Da un lato adalimumab e etanercept sono i farmaci anti TNF più diffusamente utilizzati al mondo e spesso impiegati in prima linea quando è più facilmente raggiungibile la remissione clinica. Al contrario i nuovi anti TNF quali golimumab e certolizumab sono stati impiegati perlopiù in linee successive alla prima. L'ottenimento della remissione in linee successive alla prima risulta inferiore e conseguentemente i farmaci utilizzati in linee successive alla prima meno frequentemente verranno utilizzati a posologia

ridotta. In maniera analoga essendo adalimumab ed etanercept i primi anti TNF entrati in commercio, nei pazienti responders la durata di terapia risulta ovviamente maggiore rispetto a farmaci disponibili nella farmacopea solo negli ultimi anni. Inoltre i dati pubblicati in letteratura sul tapering riguardano esclusivamente etanercept e adalimumab e questo può supportare la scelta terapeutica dei clinici.

Uno degli obiettivi secondari di questo studio era rappresentato dalla verifica dell'adeguatezza prescrittiva dei farmaci biologici. Per l'interpretazione di questi risultati, va tenuto in considerazione che la maggior parte dei pazienti era già in trattamento con farmaco biologico e quindi risultava erroneamente non eleggibile. Tutti i pazienti con SA rispettavano i criteri di prescrizione di questi farmaci.

Per quanto concerne invece la popolazione affetta da AR e AP e soprattutto i pazienti naive una quota dei soggetti che hanno avuto accesso al trattamento con farmaci biologici non rispondeva completamente ai criteri stabiliti dalle legge regionale.

La motivazione principale era la mancata associazione al DMARD. Il farmaco veniva somministrato in monoterapia in quanto il paziente risultava intollerante ai DMARDs (nella maggior parte dei casi) o erano controindicati.

In una percentuale non indifferente di pazienti veniva riportata come motivo di non eleggibilità il conseguimento della remissione clinica. Come già discusso in precedenza, è proponibile in questi casi il tapering del biologico piuttosto che la sospensione del DMARDs. Questa strategia è tuttavia un dato recentemente emerso dalla letteratura. In precedenza il clinico poteva in maniera del tutto autonoma scegliere una volta ottenuta la remissione di ridurre o sospendere il DMARD anziché il biologico.

Un altro punto da considerare è il limite costituito dalla valutazione di sole 28 articolazioni del DAS28-PCR score. Infatti, alcuni pazienti in questa casistica non risultavano eleggibili a causa dall'interessamento infiammatorio di altre sedi oltre quelle considerate per il calcolo del DAS28-PCR score (es. articolazioni degli arti inferiori, del dente dell'epistrofeo). Questi pazienti risulterebbero quindi caratterizzati da un'elevata attività di malattia se studiati con altri parametri che non sono quelli selezionati per il registro veneto.

Infine, alcuni pazienti in questo studio non erano eleggibili perché non presentavano un'attività clinica di malattia sufficientemente elevata, ma erano state riscontrate erosioni attive all'ecografia. L'uso dell'indagine ecografica come strumento nella valutazione dell'attività di malattia soprattutto nei casi non evidenti clinicamente è oggetto di ampia discussione. E' ormai dimostrato che gli ultrasuoni possono quantificare, utilizzando la scala di grigi e la misura del Power Doppler, il grado e l'estensione dell'infiammazione sinoviale [57-59]. La metodica non è però scevra da errori. In molte persone sane possono essere presenti segni positivi all'ecografia e alla RM [62]. Inoltre le lesioni osservate non sempre sono di un'univoca interpretazione. Infine per quanto di largo uso la metodica ecografica rimane operatore dipendente. Per quanto nello specifico riguarda la remissione, alcuni studi hanno riportato una discrepanza tra la remissione clinica e la remissione ecografica. Non esistono dati ad oggi che supportino una qualsiasi scelta terapeutica di fronte al riscontro di un residuo di malattia a livello ecografico (mantenimento stessa terapia? Potenziamento terapia di fondo? Cambio del biologico?). Questo potrebbe esitare in un sovratrattamento dei pazienti[60,61].

5. CONCLUSIONI

L'uso dei farmaci biologici ha rivoluzionato l'approccio terapeutico alle malattie reumatiche determinando un significativo miglioramento clinico, radiologico e funzionale che non erano mai stati osservati precedentemente in questi pazienti.

La maggior parte dei dati clinici, di efficacia e di sicurezza, di questi farmaci provengono dagli studi clinici controllati randomizzati che, com'è noto, vengono condotti in una categoria selezionata di pazienti. La realizzazione del registro regionale dei farmaci biologici oltre a consentire dal punto di vista clinico la verifica dell'appropriatezza prescrittiva, permette di acquisire importanti dati della real-life e di valutare gli outcomes a lungo termine.

Il profilo di utilizzo sia dei DMARDs sintetici che biologici appare profondamente diverso a seconda della malattia reumatica trattata.

I primi dati evidenziano la sottoutilizzazione dei DMARDs sintetici sia prima che in corso di terapia con biologici. Talvolta, la strategia terapeutica che si percorre una volta raggiunta la remissione clinica, è la sospensione del DMARDs sintetico invece del DMARDs biologico. E' da considerare invece, in caso di raggiungimento della remissione clinica o della bassa attività di malattia predefinita, dopo almeno 6 mesi, il tapering del biologico.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Waldmann, Thomas A. (2003). "Immunotherapy: past, present and future". *Nature Medicine* 9 (3): 269–277.
- 2- Chadd HE, Chamow SM (April 2001). "Therapeutic antibody expression technology". *Curr. Opin. Biotechnol.* 12 (2): 188–94.
- 3- Hudson PJ, Souriau C (January 2003). "Engineered antibodies". *Nat. Med.* 9 (1): 129–34.
- 4- Scott, DL; Wolfe, F; Huizinga, TW (2010 Sep 25). "Rheumatoid arthritis". *Lancet* 376 (9746): 1094–108.
- 5- Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, Saermark T (2002). "Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease". *Gut* 51 (1): 37–43.
- 6- Stern M, Herrmann R (April 2005). "Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise". *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 54 (1): 11–29.
- 7- Ritz J, Schlossman SF (January 1982). "Utilization of monoclonal antibodies in the treatment of leukemia and lymphoma". *Blood* 59 (1): 1–11.
- 8- Harris ED Jr Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Eng J Med* 1990; 322: 1277-1289
- 9- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
- 10- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- 11- van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewe R, Patra K, Pangan AL: Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 2010; 37: 2237-46.

- 12- Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W, Rahman MU: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2272-83.
- 13- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 789-96.
- 14- Smolen JS, Kay J, Landewe RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J, Murphy FT, Zhou Y, Hsia EC, Doyle MK: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012.
- 15- Keystone EC, Combe B, Smolen J, Strand V, Goel N, van Vollenhoven R, Mease P, Landewe R, Fleischmann R, Lijitens K, van der Heijde D: Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2012.
- 16- Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijitens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804.
- 17- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V: Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 805-11.
- 18- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1063-74.
- 19- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ: Interleukin-6 receptor inhibition with

tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968-80.

- 20- Jones G: The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 189-95.
- 21- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-97.
- 22- Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga T: Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2012.
- 23- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-76.
- 24- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-23.
- 25- "Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade". Rockefeller University Press. 2005-04-25. Retrieved 2012-10-13.
- 26- Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al. (August 2006). "Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis". *Annals of the rheumatic diseases* 65 (8): 1006–12.
- 27- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-806.
- 28- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment:

- results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-400.
- 29- Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, Kalsi J, Eames J, Leirisalo-Repo M: Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008; 35: 20-30. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li
 - 30- S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis*. 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2015-209068. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H,
 - 31- Kivitz AJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713-7. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB,
 - 32- Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-28.
 - 33- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370: 2377-86.
 - 34- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study. *Arthritis Rheum* 2015;67 (suppl 10): L2 (abstr).
 - 35- Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1243-52.
 - 36- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL (2003). "Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years". *Ann. Rheum. Dis*. 62 (8): 722-7.
 - 37- Amy M. Wasserman (2011). "Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis". *American Family Physician* 84 (11): 1245-1252.
 - 38- Dixon WG, Symmons DP: Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 37-53.
 - 39- Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, Bakkers M, Brodin N, Burmester GR, Codreanu C, Conway R, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Fonseca J, Raza K, Silva-Fernández L, Smolen

- JS, Skingle D, Szekanecz Z, Kvien TK, van der Helm-van Mil A, van Vollenhoven R. "2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis" *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec 15. pii: annrheumdis-2016-210602. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602. Epub ahead of print.
- 40- Scott, DL; Wolfe, F; Huizinga, TW (2010 Sep 25). "Rheumatoid arthritis". *Lancet* 376 (9746): 1094–108
 - 41- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA (2006). "Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review". *Semin. Arthritis Rheum*.36(3):1828.
 - 42- Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014; 506: 376–81.
 - 43- Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 35–45.
 - 44- Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 759–95
 - 45- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205–19.
 - 46- Scirè CA, R C: Nuovi criteri classificativi per l'artrite reumatoide. *Reumatismo* 2010; 62: 159-162.
 - 47- Nishimura K; Sugiyama D; Kogata Y; Tsuji, G; Nakazawa, T; Kawano, S; Saigo, K; Morinobu, A et al. (2007). "Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis". *Ann. Intern. Med.* 146(11): 797–808.
 - 48- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 229.
 - 49- Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol* 2008; 35: 1009–14.
 - 50- van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2113–21
 - 51- Steiner G, Smolen J: Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 2002; 4 Suppl 2: S1-5.

- 52- van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, Toes RE, van der Helm-van Mil AH: Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2232-41.
- 53- Larsen A, Thoen J: Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 395-401.
- 54- Sharp JT: Scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 568-9.
- 55- Bird P, Lassere M, Shnier R, Edmonds J. Computerized measurement of magnetic resonance imaging erosion volumes in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with existing magnetic resonance imaging scoring systems and standard clinical outcome measures. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):614-24.
- 56- Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):64-71.
- 57- Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 683–90.
- 58- Mandl P, Balint PV, Brault Y, et al. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1272–82.
- 59- Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 245–49.
- 60- Dale J, Striling A, McInnes IB, Porter D. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis—results of the Taser study. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (suppl): S338–39.
- 61- Nordberg Lena B, Lie E, Lillegraven S, et al. Ultrasonography versus clinical examination in early DMARD-naive rheumatoid arthritis—a comparative study of synovitis on the individual joint level. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10): 162 (abstr).

- 62- Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, von der RP, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 644–48.
- 63- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137–45.
- 64- van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB: Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 916-20.
- 65- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel P: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995 38: 44-8.
- 66- van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel P: Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845-50.
- 67- Her M, Kavanaugh A. “Critical analysis of economic tools and economic measurement applied to rheumatoid arthritis”. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S107-11.
- 68- Felson, David T., Smolen, Josef S., Wells, George A., Zhang, Bin, van Tuyl, Lilian H. D., Funovits, Julia, et al; Predictive Validity of the New Preliminary ACR/EULAR Definitions for Remission in Rheumatoid Arthritis. [abstract] . *Arthritis Rheum* 2010;62 Suppl 10 :2108.
- 69- Pinals RS, Masi AT, Larsen RA: Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-15.
- 70- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis* 2015; published online Sept 29. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208324
- 71- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 3–5.
- 72- Fautrel B. “Economic benefits of optimizing anchor therapy for rheumatoid arthritis”. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51 Suppl 4:iv21-6.
- 73- Smolen J, Aletaha D, M K, MH W, P E: New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007 370: 1861-74.
- 74- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M,

- Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-75.
- 75- Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J: A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1360-70.
- 76- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, Garwood V, Maloley P, Klassen LW, Wees S, Klein H, Moore GF: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-91.
- 77- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353: 259-66.
- 78- Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-50.
- 79- Farr M, Waterhouse L, Johnson AE, Kitas GD, Jubb RW, Bacon PA: A double-blind controlled study comparing sulphasalazine with placebo in rheumatoid factor (RF)-negative rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 531-6.
- 80- Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Nash P, Oed C, Loew-Friedrich I: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 913-23.
- 81- Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, Cobankara V: Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 699-704.
- 82- Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M: Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: S59-65.

- 83- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 516–28.
- 84- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509.
- 85- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 1–25.
- 86- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
- 87- Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2563-74. doi: 10.1056/NEJMra1406182. Review
- 88- J Sieper, J Braun, M Rudwaleit, A Boonen, and A Zink (2002). "Ankylosing spondylitis: an overview". *Annals of the Rheumatic Diseases* 61 (3): iii8. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH.
- 89- Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 905-10.
- 90- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23:61-6.
- 91- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784-8.
- 92- Jiménez-Balderas FJ, Mintz G. (1993). "Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men". *J Rheumatol* 20 (12): 2069–72.
- 93- Khan MA: Epidemiology of HLA-B27 and Arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15 Suppl 1: 10-2.
- 94- Boonen A, van Berkel M, Kirchberger I, Cieza A, Stucki G, van der Heijde D: Aspects relevant for functioning in patients with ankylosing spondylitis according to the health professionals: a Delphi study with the ICF as reference. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 997-1002.

- 95- van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Gerber N, Cats A, Valkenburg HA, Tugwell PX: Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 15: 836-9.
- 96- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J: Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-6.
- 97- Rudwaleit M, Taylor WJ: Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 589-604.
- 98- Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M: Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999; 26: 1953-8.
- 99- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J: The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 717-27.
- 100- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sorensen IJ, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J: The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25-31.
- 101- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
- 102- Sieper J: How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis* 2012; 71 Suppl 2: i93-5.
- 103- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A: Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-8.
- 104- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
- 105- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M: Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876-86.

- 106- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sorensen IJ, Oztocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-83.
- 107- Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 47-53.
- 108- Braun J, Baraliakos X: Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 1: i97-103.
- 109- Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, Schiottz-Christensen B, Stengaard-Pedersen K, van Overeem Hansen G, Christiansen JV: Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol* 2003; 44: 218-29.
- 110- Braun J, Golder W, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D: Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S178-84.
- 111- Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R, Wanders A, Houben H, van der Linden S, van der Heijde D: Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 804-8.
- 112- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J: Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1520-7.
- 113- Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewe R, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J: Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012.
- 114- Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R, Van den Bosch F, Falzon L, Ramiro S. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017 Jan 27;3(1):e000397

- 115- Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H: Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-5.
- 116- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, Dougados M, Geher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling D, Bohm H, van Royen BJ, Braun J: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-52.
- 117- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM: Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-8.
- 118- Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756-65..
- 119- Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR, Jr., Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2013-20.
- 120- van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC, Jr.: Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-46.
- 121- Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3402-12.
- 122- Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, Sieper J: Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1290-7.

- 123- Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, Sieper J: Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1108-10.
- 124- Wright V: Seronegative polyarthritis: a unified concept. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 619-33.
- 125- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii14-7.
- 126- Wright V: Psoriatic arthritis; a comparative study of rheumatoid arthritis, psoriasis, and arthritis associated with psoriasis. *AMA Arch Derm* 1959; 80: 27-35.
- 127- Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ: *Ara Nomenclature and Classification of Arthritis and Rheumatism (Tentative)*. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 93-7.
- 128- Moll JM, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
- 129- McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM: Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 778-83.
- 130- Helliwell PS, Taylor WJ: Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii3-8.
- 131- Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C: Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2012; 64: 66-70.
- 132- O'Neill T, Silman AJ: Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 245-61.
- 133- Zachariae H: Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 441-7.
- 134- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM: Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009; 36: 361-7.
- 135- Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(suppl 2): ii3-ii8.
- 136- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(suppl 2):ii14–ii17.

- 137- Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *ArthritisResTher*. 2009;11:214..
- 138- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al.: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
- 139- McGonagle D, Conaghan PG, Emery P: Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1080-6.
- 140- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
- 141- Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD: Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 188-90.
- 142- Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M: Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 41-7.
- 143- Avila R, Pugh DG, Slocumb CH, Winkelmann RK: Psoriatic arthritis: a roentgenologic study. *Radiology* 1960; 75: 691-702.
- 144- McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P: Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 694-700.
- 145- Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP: Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 85-8.
- 146- Kavanaugh A, Fransen J: Defining remission in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S-83-7.
- 147- Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, Wu CW, Kavanaugh A: The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 123-9.
- 148- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ: Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387-94.
- 149- Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, Helliwell P, FitzGerald O: Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 272-7.

- 150- van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD: Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii61-4.
- 151- Spadaro A, Lubrano E: Psoriatic arthritis: imaging techniques. *Reumatismo* 2012; 64: 99-106.
- 152- Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G, Salonen D: Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 760-5.
- 153- Sharp JT, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, Gofton JP, Goodman N, Larsen A, et al.: Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 16-24.
- 154- van der Heijde D: How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-3.
- 155- Ostergaard M, McQueen F, Wiell C, Bird P, Boyesen P, Ejbjerg B, Peterfy C, Gandjbakhch F, Duer-Jensen A, Coates L, Haavardsholm EA, Hermann KG, Lassere M, O'Connor P, Emery P, Genant H, Conaghan PG: The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands. *J Rheumatol* 2009; 36: 1816-24.
- 156- Ostergaard M, Poggendorf RP: Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis -- update on current status and future perspectives: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012; 39: 408-12.
- 157- Kavanaugh AF, Ritchlin CT: Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006; 33: 1417-21.
- 158- Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, Ritchlin CT, van der Heijde D, Smolen JS. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Dec;12(12):743-750. doi: 10.1038/nrrheum.2016.183. Review
- 159- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, van der Heijde D, Emery P, Smolen JS, Marzo-Ortega H: A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 319-26.
- 160- Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Liu-Dumaw M, West CR: A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 164-73.

- 161- Borer JS, Simon LS: Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther* 2005; 7 Suppl 4: S14-22.
- 162- Strand V: Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 370: 2138-51.
- 163- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.
- 164- Fredriksson T, Pettersson U: Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-44.
- 165- Gladman DD, Farewell VT: Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999; 26: 2409-13.
- 166- Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spano A, Iervolino S, Di Minno MN, Costa L, Del Puente A: The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 823-6.
- 167- Visser K, van der Heijde D: Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1094-9.
- 168- Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA: Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 923-5.
- 169- Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, Cantini F, Salaffi F, Padula A, Lovino C, Dovigo L, Bordin G, Davoli C, Pasero G, Alberighi OD: A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2274-82.
- 170- Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-50.
- 171- Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, Landewe R, Steinfeld SD, Emery P, Dijkmans BA, Veale DJ: A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of

- combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 859-64.
- 172- Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, Saihan EM, Chalmers RJ, Barker JN, Allen BR, Griffiths CE: Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 279-82.
- 173- Helliwell PS, Taylor WJ: Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol* 2008; 35: 472-6.
- 174- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, FitzGerald O, Aletaha D, Balint P, Boumpas D, Braun J, Breedveld FC, Burmester G, Canete JD, de Wit M, Dagfinrud H, de Vlam K, Dougados M, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewe R, Luger T, Maccarone M, McGonagle D, McHugh N, McInnes IB, Ritchlin C, Sieper J, Tak PP, Valesini G, Vencovsky J, Winthrop KL, Zink A, Emery P: European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4-12.
- 175- Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A, Cantini F, Cutro MS, Mathieu A, Matucci-Cerinic M, Pappone N, Punzi L, Scarpa R, Mantovani LG: The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1664-70.
- 176- Balkwill F: Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 361-71.
- 177- Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Forged M, Backlin C, Bertilsson L, Coster L, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapaa-Dahlqvist S, Saxne T, van Vollenhoven R, Klareskog L, Feltelius N: Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 648-53.
- 178- Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Coster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapaa-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L: Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421-6.
- 179- Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, Listing J, Zink A: Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R5.

- 180- Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Perez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, Gomez-Reino JJ: Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 71-80.
- 181- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP: Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 755-63.
- 182- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.
- 183- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP: Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
- 184- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T : 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6. Review.
- 185- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, Watson KD, Lunt M, Symmons DP: Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1810-4.
- 186- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M, Symmons DP: Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 124-31.
- 187- Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, Listing J: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1914-20.
- 188- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, Maldonado M, Fleischmann R: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase

- IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):28-38.
- 189- Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Bouhnik Y, Claudepierre P, Constantin A, Fautrel B, Gaudin P, Goeb V, Gossec L, Goupille P, Guillaume-Czitrom S, Hachulla E, Huet I, Jullien D, Launay O, Lemann M, Maillefert JF, Marolleau JP, Martinez V, Masson C, Morel J, Mouthon L, Pol S, Puechal X, Richette P, Saraux A, Schaeffer T, Soubrier M, Sudre A, Tran TA, Viguier M, Vittecoq O, Wendling D, Mariette X, Sibilia J: TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011; 78 Suppl 1: 15-185.
- 190- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, Symmons DP: Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 522-8.
- 191- Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B: Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 222-9.
- 192- Raffeiner B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Montante A, Sfriso P, Todesco S, Punzi L: I farmaci biologici anti-TNF alfa e il rischio infettivo nell'artrite reumatoide. *Reumatismo* 2009; 61: 165-173.
- 193- Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, Cuillerier E, Fautrel B, Michelet C, Morel J, Puechal X, Wendling D, Lemann M, Ravaud P, Mariette X: Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 616-23.
- 194- Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S: Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686-7.
- 195- Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D: Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983-9.
- 196- Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG: Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 559-61.
- 197- Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T: Targeted anticytokine therapy in patients with

chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-602.

- 198- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, Visser M, Stehouwer CD, Dekker JM, Nijpels G, Heine R, Dijkmans BA, Nurmohamed MT: Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571-9.
- 199- Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P: Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213-8.
- 200- van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, de Vet RH, Sattar N, Dijkmans BA, Smulders YM, Nurmohamed MT: The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 393-400.
- 201- Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, Zink A: Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58: 667-77.
- 202- Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group: Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):823-7. doi: 10.1136/ard.2008.090019. Epub 2008 Jul 1.
- 203- Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-88.
- 204- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheum* 2015;11: 276-89.
- 205- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 516-28.

- 206- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 510–15.
- 207- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 529–35.
- 208- Stoffer MA, Schoels M, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 16–22.
- 209- Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 128–39
- 210- Sokka T, Kautiainen H, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R42
- 211- Predictors of work disability after start of anti-TNF therapy in a national cohort of Swedish patients with rheumatoid arthritis: does early anti-TNF therapy bring patients back to work? Olofsson T, Petersson IF, Eriksson JK, Englund M, Nilsson JA, Geborek P, Jacobsson LT, Askling J, Neovius M; ARTIS Study Group. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 10. pii: annrheumdis-2016-210239. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210239. [Epub ahead of print].
- 212- Does disease activity at start of biologic therapy influence work-loss in RA patients? Olofsson T, Johansson K, Eriksson JK, van Vollenhoven R, Miller H, Petersson IF, Askling J, Neovius M. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):729-34. doi: 10.1093/rheumatology/kev407.
- 213- Extraarticular Manifestations of Rheumatoid Arthritis in a Multiethnic Cohort of Predominantly Hispanic and Asian Patients Nicole C. Richman, MD, Jinoos Yazdany, MD, MPH, Jonathan Graf, MD, Vladimir

- Chernitskiy, BA, and John B. Imboden, MD. *Medicine* vol. 92, n 2, March 2013.
- 214- Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med.* 2009;29:189-193.
- 215- 6. Calguneri M, Ureten K, Akif Ozturk M, Onat A, Ertenli I, Kiraz S, Akdogan A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:305-308.
- 216- Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, Punzi L, Davoli C, Filippini D, Numo R. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19:213-217.
- 217- 26. Myasoedova E, Crowson CS, Tureson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995Y2007 versus 1985Y1994: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38:983-989.
- 218- Tureson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;66:70-75.
- 219- Tureson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1533-1534.
- 220- Tureson C, O'Fallon W, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:722-727.
- 221- 3 Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:62-67.

- 222- 41. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology*. 1999;38:668-674.
- 223- Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-53.
- 224- Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor- α -inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register. McWilliams DF, Walsh DA. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 12;17:337. doi: 10.1186/s12891-016-1192-7.
- 225- Kremer JM, Albany Medical College, The Center for Rheumatology, Albany, New York 12203, USA: The CORRONA database. *Autoimmun Rev*. 2006 Jan;5(1):46-54
- 226- Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group: Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29.
- 227- Rémy A, Avouac J, Gossec L, Combe B.: Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):96-103.
- 228- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register: Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):13-20.
- 229- Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, Baumgartner SW.: Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38 (7):1273-81
- 230- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E,

- McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-75.
- 231- Patakas A, Ji RR, Weir W, et al. Abatacept inhibition of T cell priming in mice by induction of a unique transcriptional profile that reduces their ability to activate antigen-presenting cells. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 627–38.
- 232- Bonelli M, Ferner E, Goschl L, et al. Abatacept (CTLA-4IG) treatment reduces the migratory capacity of monocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 599–607.
- 233- Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group: Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):823-7. doi: 10.1136/ard.2008.090019. Epub 2008 Jul 1.
- 234- Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 918–29.
- 235- 149 Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 19–26.
- 236- Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? Nagy G, van Vollenhoven RF. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 3;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707-1. Review
- 237- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):981–1000. doi:10.1016/j.autrev.2014.07.001.
- 238- Al-Mutairi N, Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(6):749–56.