

Le linee guida ACR per l'artrite psoriasica

Ombretta Viapiana

UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

Sono state pubblicate quest'anno le linee guida congiunte dell'*American College of Rheumatology* (ACR) e della *National Psoriasis Foundation* per l'artrite psoriasica (PsA). Una caratteristica da sottolineare fin da subito è che il tavolo di lavoro, seppur la votazione sia stata limitata poi ad alcuni di essi, era composto da un *team* multidisciplinare costituito da reumatologi e dermatologi ma anche da infermieri, fisioterapisti e pazienti. Questo ha permesso di far emergere le multiple sfaccettature di una patologia eterogenea quale è appunto la PsA. La PsA è una malattia infiammatoria cronica muscolo-scheletrica associata a psoriasi le cui tipiche manifestazioni cliniche sono l'artrite periferica (oligoartrite, se coinvolge fino a 4 articolazioni, poliartrite se coinvolge più di 5 articolazioni), la dattilite, l'entesite, la spondilite e l'interessamento ungueale. Nella maggior parte dei pazienti la manifestazione cutanea è la prima ad insorgere, anche se in alcuni casi è contemporanea e nel 10-15% dei casi successiva all'interessamento articolare. Pertanto, la gestione e il trattamento della patologia non possono prescindere da un corretto inquadramento delle diverse manifestazioni cliniche e dal loro peso nel singolo paziente.

Uno specchio della complessità del quadro è rappresentato dall'elevato numero di raccomandazioni (n=82) che

sono contenute nel documento ma che nonostante tutto non sono risultate esaustive per tutti gli aspetti della gestione del malato affetto da PsA.

La maggior parte delle raccomandazioni sono "condizionali", intendendo che gli studi a supporto di questa evidenza sono ancora scarsi e che alcuni clinici potevano non concordare con questo approccio; di seguito si passano in rassegna i 10 punti chiave su cui si è focalizzata la discussione e il parere finale del panel di esperti.

1. Il trattamento farmacologico andrebbe avviato in pazienti con PsA attiva utilizzando i farmaci biotecnologici e i JAK inibitori nei soggetti con forme severe di malattia

Il *panel* di esperti ha definito come malattia attiva la presenza di una qualsiasi delle possibili manifestazioni cliniche della patologia, dall'artrite, alla dattilite, entesite, malattia assiale, psoriasi attiva, interessamento ungueale e/o manifestazioni extra-articolari (come uveite o interessamento intestinale). In assenza di forme severe di malattia, così come definite nella tabella 1, le linee guida suggeriscono un trattamento con sintomatici (anti-infiammatori, corticosteroidi sistemici o intra-articolari) o farmaci antireumatici modificanti la malattia – DMARDs,

Artrite psoriasica severa	Psoriasi severa
Artrite erosiva	PASI > 12
Aumento degli indici di flogosi	BSA > 5-10%
Deformità che interferiscono con la funzionalità articolare	Coinvolgimento di aree cutanee particolarmente invalidanti (mani, piedi, volto, unghie, cuoio capelluto)
Elevata attività di malattia che influisce sulla qualità di vita del paziente	
Interessamento in più sedi, includendo anche dattilite ed entesite	
Malattia rapidamente evolutiva	

Tabella 1. Criteri per definire la severità di malattia a livello articolare e cutaneo.

disease-modifying antirheumatic drugs - (methotrexate - MTX, sulfasalazina, ciclosporina, leflunomide) o apremilast. I farmaci biotecnologici e i JAK inibitori andrebbero riservati ai pazienti che non hanno risposto alla prima linea di terapia o che presentano fin dall'esordio fattori prognostici negativi.

2. Tra i farmaci biotecnologici, in assenza di controindicazioni, gli inibitori del TNF rappresentano la prima scelta terapeutica

Tra le classi terapeutiche esaminate (anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/23), gli Autori pongono gli anti-TNF come prima linea biotecnologica alla luce della loro comprovata efficacia su tutte le manifestazioni articolari della malattia, dell'effetto sul danno articolare erosivo e del costo. Gli anti-IL17 e gli anti-IL12/23 rappresentano un *plus* per la loro maggiore efficacia sulle manifestazioni cutanee nei pazienti con psoriasi severa concomitante (con predilezione degli anti-IL17 sugli anti-IL12/23). L'inibizione della via dell'IL12/23 viene consigliata, invece, nel caso sia presente una concomitante malattia infiammatoria intestinale e non sia possibile utilizzare o abbia fallito una terapia con anti-TNF oppure se il paziente preferisca trattamenti più diradati nel tempo. Tra le controindicazioni all'uso di anti-TNF vengono incluse l'insufficienza cardiaca congestizia, le pregresse infezioni severe, le infezioni ricorrenti, la presenza o la familiarità per malattie demielinizzanti.

Nella tabella 2 sono riportate le classi di farmaci e le singole molecole che sono state incluse in queste linee guida. Nella figura 1 vengono invece riassunte le principali raccomandazioni, a seconda della manifestazione clinica prevalente.

3. La monoterapia con il farmaco biotecnologico andrebbe preferita alla terapia di combinazione con DMARD

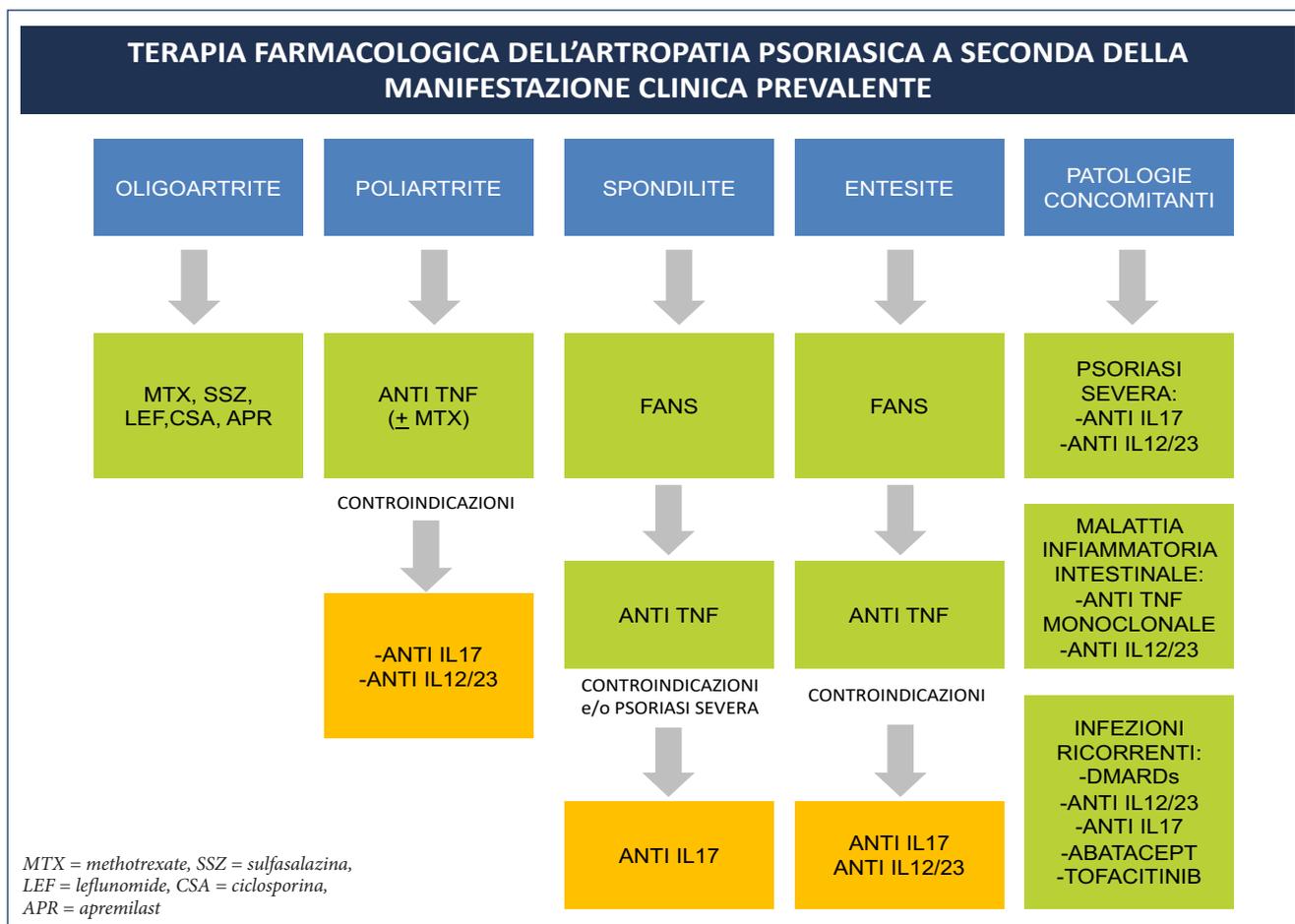
Per quanto riguarda l'efficacia sulla componente articolare, la terapia di combinazione con DMARD, contrariamente a quanto osservato nell'artrite reumatoide, non ha dimostrato di dare effetti aggiuntivi nel controllo dell'attività di malattia e quindi non è raccomandata. Tuttavia, viene proposto l'uso concomitante di MTX (il DMARD più comunemente utilizzato) in caso di terapia con apremilast, per migliorarne l'efficacia, e in caso di utilizzo di anticorpi monoclonali, soprattutto infliximab e adalimumab, per ritardare la formazione di anticorpi anti-farmaco. Viene inoltre suggerita l'aggiunta del MTX in caso di risposta parziale prima di eventualmente cambiare il farmaco biotecnologico, anche se il grado di evidenza per questo intervento è molto basso.

4. Dovrebbe essere seguita la strategia del *treat-to-target*

Sebbene gli esperti abbiano consigliato di applicare questa strategia nella pratica clinica quotidiana, per

Terapie non farmacologiche	Terapie fisiche Perdita di peso	Terapia occupazionale Massoterapia	Cessazione del fumo Esercizio fisico
Trattamenti sintomatici	Anti-infiammatori Glucocorticoidi per via infiltrativa	Glucocorticoidi per via sistemica	
Farmaci per via orale	Methotrexate Leflunomide	Sulfasalazina Apremilast	Ciclosporina
Inibitori del TNF	Etanercept Golimumab	Infliximab Certolizumab pegol	Adalimumab
Inibitori di IL12/23	Ustekinumab		
Inibitori di IL17	Secukinumab	Ixekinumab	Brodalumab
CTLA4-ig	Abatacept		
JAK inibitori	Tofacitinib		

Tabella 2. Terapie farmacologiche e non farmacologiche esaminate nelle linee guida dell'American College of Rheumatology e della National Psoriasis Foundation per la PsA.



contro non hanno definito quale dovrebbe essere il vero *target* della terapia. Ad oggi, infatti, non vi è accordo in letteratura su quale indice sia preferibile utilizzare per misurare l'attività di malattia nella PsA, né tantomeno quale dovrebbe essere l'obiettivo da raggiungere. Nel documento vengono proposti l'utilizzo della minima attività di malattia (MDA, *minimal disease activity*) ovvero una remissione al punteggio DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*). Il *target* dovrebbe pertanto essere discusso con il singolo paziente sulla base anche delle comorbidità e degli esiti già esistenti.

5. Nel trattamento di pazienti con concomitante malattia infiammatoria intestinale dovrebbero essere preferiti gli anticorpi monoclonali anti-TNF o gli inibitori di IL12/23

La forza della raccomandazione in questo caso è forte. Gli studi pubblicati hanno evidenziato come gli inibitori dell'IL17 non abbiano alcun effetto sulla malattia infiammatoria intestinale. Al contrario, gli anticorpi monoclonali anti-TNF (ma non la protei-

na di fusione, etanercept) e ustekinumab sono in grado di controllare anche le manifestazioni infiammatorie intestinali e dovrebbero pertanto essere preferiti in questi pazienti.

6. Nei pazienti con frequenti infezioni severe andrebbe preferito l'uso dei DMARDs e, se non efficaci, di inibitori dell'IL12/23 o di IL17 piuttosto che di un anti-TNF

In pazienti che abbiano già avuto frequenti infezioni severe, l'uso di DMARDs si accompagna ad un rischio minore di ulteriori eventi infettivi rispetto all'uso di un anti-TNF (raccomandazione forte). Nel caso, tuttavia, che si renda necessario un farmaco biotecnologico per il controllo della malattia, l'uso di una classe di farmaci diversa dagli anti-TNF sarebbe preferibile.

7. Nei pazienti con diabete mellito è preferibile utilizzare un DMARD alternativo al MTX o un anti-TNF, se il diabete è ben controllato

Nelle linee guida viene proposto l'uso di un DMARD diverso dal MTX per l'alta prevalenza di steatosi

epatica e l'incremento delle transaminasi nei pazienti diabetici che assumono il methotrexate (livello di evidenza molto basso). L'uso di un farmaco biotecnologico ed in particolare dell'inibitore del TNF verrebbe subordinato ad un paziente con diabete non controllato non tanto per un effetto negativo sul compenso diabetico, ma per il ridotto rischio di infezioni se le glicemie sono ben controllate nel tempo.

8. Uso di abatacept e tofacitinib

Queste due molecole non vengono attualmente utilizzate in Italia con questa indicazione. Le linee guida americane ne suggeriscono l'utilizzo al posto delle altre classi di farmaci non in prima linea, ma in situazioni selezionate. Entrambe possono aver spazio nelle forme periferiche in cui siano controindicati gli anti-TNF. In particolare, abatacept viene consigliato in pazienti con infezioni ricorrenti e severe, mentre tofacitinib nei pazienti che preferiscono un farmaco per via orale o che abbiano un'anamnesi positiva per infezioni ricorrenti da *Candida* (soprattutto se precedentemente trattati con anti-IL17).

9. Al fallimento di una prima linea terapeutica con un anti-TNF si può proporre sia lo *switch* ad altro anti-TNF, sia lo *swap* ad altra classe di farmaci

Una discreta quota dei pazienti che avviano un trattamento con farmaco biotecnologico deve passare ad un altro trattamento per mancata risposta clinica o per l'insorgenza di eventi avversi. Per quanto riguarda l'atteggiamento da tenere nella scelta della seconda linea terapeutica, questo documento distingue *in primis* tra chi abbia presentato un'inefficacia secondaria al trattamento con anti-TNF, dove ritiene proponibile un secondo tentativo con la stessa classe di farmaci, rispetto a chi abbia presentato un'inefficacia primaria o un evento avverso. In questi ultimi casi sarebbe più indicato passare ad una molecola con diverso meccanismo d'azione. La scelta tra i diversi

meccanismi d'azione è ancora una volta guidata dalla presenza di manifestazioni cliniche specifiche (ad esempio, psoriasi o malattia infiammatoria intestinale), eventi avversi verificatisi (ad esempio, infezioni) e preferenza del paziente per un determinato tipo di terapia (orale *vs* sottocutanea *vs* endovenosa). Anche in caso di inefficacia secondaria ad un anti-IL17, pur con un grado di evidenza molto basso per pressoché assenza di studi in proposito, è prevista la possibilità di passare ad un secondo farmaco della stessa classe.

10. Le terapie non farmacologiche dovrebbero far parte dell'armamentario terapeutico nella PsA. In particolare, dovrebbe essere consigliato di smettere di fumare ed il calo di peso

Le terapie non farmacologiche sono indicate nel controllo di alcuni dei sintomi della PsA. Senza entrare nel dettaglio delle singole metodiche, nella pratica clinica può essere utile ricordare che gli esercizi fisici a basso impatto come il nuoto, il tai-chi e lo yoga sono più adatti ad un paziente con patologia articolare (anche con malattia non perfettamente controllata o con interessamento dei piedi), rispetto ad attività come la corsa. Per quanto riguarda il fumo, i medici dovrebbero aiutare i pazienti alla sospensione dello stesso. Non esistono studi specifici nella PsA, ma in altre artropatie infiammatorie e nella popolazione generale è stato osservato come la cessazione del fumo permettesse un miglioramento degli *outcomes* di malattia nonché un maggior controllo delle patologie metaboliche frequentemente concomitanti. Infine, è stato osservato come nei soggetti sovrappeso e obesi la risposta terapeutica sia inferiore rispetto ai pazienti normopeso, almeno per alcuni farmaci. Una correzione degli stili di vita, favorendo un'attività fisica adeguata e correggendo gli abusi alimentari e la cessazione del fumo, potrebbe pertanto contribuire al raggiungimento della remissione clinica.