



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

HIGHLIGHTS DEL CONGRESSO EULAR 2015

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

PDF INTERATTIVO



**SECONDA
PARTE**



INDICE

→ AR, cercare i segni ecografici di tenosinovite	3
→ Gotta, nuove possibilità di cura	5
→ Vasculiti: focus su classificazione e terapia	8
→ Artrite psoriasica, conferme per apremilast anche su entesiti e dattiliti	11
→ Jak chinasi: un target terapeutico alternativo nell'AR	14
→ Biosimilari: importanti per la sostenibilità, serve più esperienza	17
→ Artrite reumatoide e vitamina D	23
→ Come autodiagnosticare il deficit di vitamina D	25
→ Una vita dimezzata dal dolore, lo dice il progetto ReumaVeneto	26
→ LES: il punto di vista dei pazienti	28
→ Lupus, nuove raccomandazioni EULAR per la donna in gravidanza	30
→ Nuove linee guida EULAR sulla gestione della gravidanza nelle donne con lupus	32
→ AR all'esordio, il danno cardiovascolare è già presente	35
→ AR, in arrivo update nuove raccomandazioni per la gestione delle comorbidità CV	36
→ Artrite reumatoide allo stato iniziale	37
→ Vaccino contro epatite B inefficace nei pazienti con artrite reumatoide	39
→ Sclerosi sistemica, il punto sulla malattia e le novità terapeutiche	40
→ EULAR Meritorious Service Award in Rheumatology al professor S. Bombardieri	42
→ Sjögren: rischio cardiovascolare, caratteristiche alla diagnosi e nuovi approcci terapeutici	44
→ Reumatologia pediatrica, a Roma il congresso del PReS	46
→ Il registro Pharmachild	48
→ Novità in terapia (e non solo) dal congresso PReS	50
→ Nuove malattie auto infiammatorie pediatriche: cosa ci insegnano?	53
→ Il network PRINTO e i suoi progetti	56
→ Artrite giovanile idiopatica sistemica: tocilizumab sicuro ed efficace a 5 anni	58
→ "This feeling", la app per i piccoli pazienti con artrite idiopatica giovanile	59
→ Artrite idiopatica giovanile, transizione cura in reparti per adulti aumenta il numero di drop-out	61
→ Vaccinazione contro la varicella in bambini immunocompromessi	62
→ Gestione multidisciplinare del malato reumatico	63
→ Epigenetica influenza risposta ai farmaci anti-TNF nei pazienti con PsA	65
→ Spondilite anchilosante, epigenetica influenza progressione di malattia	66



AR, CERCARE I SEGNI ECOGRAFICI DI TENOSINOVITE

Un forte predittore di malattia in stadio iniziale

La presenza di tenosinovite documentata dall'ecografia è risultata un fattore predittivo di artrite reumatoide in stadio iniziale più forte rispetto ai convenzionali segni e sintomi clinici della malattia in uno studio di ricercatori inglesi presentato all'ultimo congresso annuale della European League Against Rheumatism (EULAR), dove ha destato grande interesse.

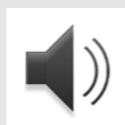
“Ci sono molte evidenze che i segni e sintomi clinici dell'artrite reumatoide possono essere preceduti da una fase preclinica, che può durare diversi anni e che probabilmente rappresenta un'importante finestra terapeutica, nella quale gli outcome clinici possono essere notevolmente migliorati” ha spiegato l'autore principale dello studio, **Andrew Filer**, del Rheumatology Research Group dell'Università di Birmingham, nella conferenza stampa in cui sono stati presentati i dati.

Spesso, in questa fase iniziale si ha già tenosinovite, cioè un'infiammazione della guaina tendinea, che tuttavia è difficile da rilevare all'esame obiettivo, perfino nell'artrite reumatoide ormai conclamata e anche se il reumatologo è esperto. “Il gonfiore tendineo è difficile da evidenziare e per rilevarlo in modo affidabile bisogna utilizzare tecniche di imaging come l'ecografia o la risonanza magnetica” ha aggiunto il reumatologo.

“L'ecografia può, quindi, offrire un'opportunità concreta di evidenziare una malattia subclinica” e, “identificando una necessità di trattamento prima dell'esordio dei segni e sintomi, questa metodica ha le potenzialità per migliorare gli outcome clinici” ha sottolineato ulteriormente lo specialista.

Nell'introduzione del lavoro, Filer e i colleghi spiegano che l'EULAR Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis, in passato, aveva evidenziato la necessità di identificare nuovi biomarker predittivi dell'artrite reumatoide nei pazienti con malattia indifferenziata in fase iniziale. Inoltre, l'OMERACT Ultrasound Task Force di recente ha stabilito che gli ultrasuoni rappresentano un metodo riproducibile per valutare la presenza di tenosinovite nell'artrite reumatoide.

Tuttavia, dicono i ricercatori, finora nessuno studio aveva mai valutato il valore della tenosinovite rilevata dall'ecografia come fattore predittivo di artrite reumatoide in fase iniziale. Per colmare questa lacuna, il team inglese ha arruolato 107 pazienti con sinovite clinicamente evidente di almeno un'articolazione insorta da non più di 3 mesi e li ha sottoposti a diverse valutazioni ecografiche approfondite dei tendini, misurando poi gli outcome dopo 18 mesi in base ai



INTERVISTA AL PROFESSOR WALTER GRASSI

criteri del 1987 dell'American College of Rheumatology. Ha quindi confrontato il valore predittivo della tenosinovite documentata dall'ecografia con quello delle variabili cliniche e sierologiche.

Dopo 18 mesi, 43 pazienti hanno sviluppato un'artrite reumatoide conclamata, 20 una malattia persistente diversa dall'artrite reumatoide e in 44 si è avuta una risoluzione della malattia.

La valutazione approfondita ecografica in cieco di 16 gruppi tendinei in ciascun paziente ha mostrato che le variabili ecografiche della tenosinovite erano superiori rispetto alle classiche variabili cliniche, tra cui la rigidità al risveglio, l'artrite simmetrica e l'artrite alle articolazioni della mano, nel prevedere la presenza di un'artrite reumatoide in fase iniziale.

L'odds ratio (OR) di diagnosticare un'artrite reumatoide in presenza di segni ecografici simmetrici di tenosinovite a carico dei flessori/estensori della mano e degli estensori del polso è risultato pari a 6,32, mentre quello di diagnosticare la malattia in presenza di segni di tenosinovite a livello dell'estensore ulnare del carpo pari a 5,54.

Di contro, l'OR di diagnosticare l'artrite reumatoide in presenza delle variabili cliniche tra cui l'artrite in tre o più articolazioni e la presenza di una rigidità mattutina per oltre 60 minuti è risultato di 4,96 per ciascuna delle due, mentre quello in presenza di artrite simmetrica pari a 4,54 e quello in presenza di artrite all'articolazioni della mano pari a 4,42 .

“Lo studio è il primo a dimostrare che la tenosinovite documentata dall'ecografia è un forte predittore di artrite reumatoide in fase iniziale” ha rimarcato Filer”.

“Abbiamo scoperto che l'imaging dei tendini del polso e quello dei flessori delle dita, in particolare, aggiungono dati diagnostici affidabili per rilevare la presenza di artrite reumatoide in quella prima finestra di malattia in fase molto precoce” ha concluso l'autore. “Entrambi sono utili, specialmente nei pazienti sieronegativi, che rappresentano il gruppo più difficile”.

“L'ecografia sta mostrando un crescente numero di applicazioni non solo nel monitoraggio e nella diagnosi dell'artrite reumatoide, ma anche nell'individuazione delle cosiddette fasi precliniche della malattia, nei confronti delle quali ha dimostrato un rilevante valore predittivo” ha commentato **Walter Grassi**, professore ordinario di Reumatologia presso l'Università Politecnica delle Marche.

“Il risultato di questo uno studio dell'Università di Birmingham è molto interessante, perché ha dimostrato per la prima volta che il riscontro ecografico di una sinovite in pazienti con malattia infiammatoria non differenziata a carico

delle articolazioni e anche dei tendini permette di prevedere la successiva insorgenza di un'artrite reumatoide” ha dichiarato il reumatologo.

Pertanto, ha concluso l'esperto, “l'imaging nella fase preclinica della malattia può consentire in qualche modo di prevedere il futuro e da questo punto di vista il valore dell'ecografia si è dimostrato superiore rispetto agli indicatori su cui convenzionalmente si basa il giudizio nei pazienti che sono ancora in una fase molto indifferenziata della malattia”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

I. Sahbudin, et al. *Ultrasound-Defined Tenosynovitis is a Strong Predictor of Early Rheumatoid Arthritis. EULAR 2015; abstract OP0015.*
<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=248107>



GOTTA, NUOVE POSSIBILITÀ DI CURA

Con lesinurad, un nuovo bersaglio farmacologico

Malattia dei re e regina delle malattie. Colpisce circa mezzo milione di italiani. Stiamo parlando della gotta, patologia che in passato colpiva le persone più benestanti in quanto le uniche che potevano permettersi una dieta ricca di alimenti, e di carni in particolare, e un forte consumo di alcol, fattori di rischio per l'insorgenza della malattia. Fu infatti la malattia di Carlo V ed Enrico VIII, ma anche di molti papi tra i quali Giulio II, Clemente VIII, Innocenzo XI.

E regina delle malattie per il dolore fortissimo che causa durante gli attacchi acuti, tanto forte che il paziente fatica a trovare le parole per descriverlo. Regina delle malattie perché se non opportunamente trattata evolve verso quadri di cronicità che possono determinare delle devastazioni da punto di vista morfologico con accumuli di acido urico che deformano e distruggono le articolazioni, e non solo.

La causa della gotta è l'iperuricemia (sUA elevato), che porta alla deposizione di cristalli di acido urico nelle strutture muscolo-scheletriche, prevalentemente nelle articolazioni, nei reni, e in altri tessuti con conseguente attacchi ricorrenti di artrite infiammatoria e se non adeguatamente trattata può portare ad artropatia cronica e progressiva e alla formazione di tofi. L'iperuricemia, viene definita per valori di acido urico superiori a 6,8 o 7 mg/dl. Le indicazioni alla terapia ipouricemizzante sono la ricorrenza di episodi artritici gottosi (3 o più all'anno) e la presenza di tofi.

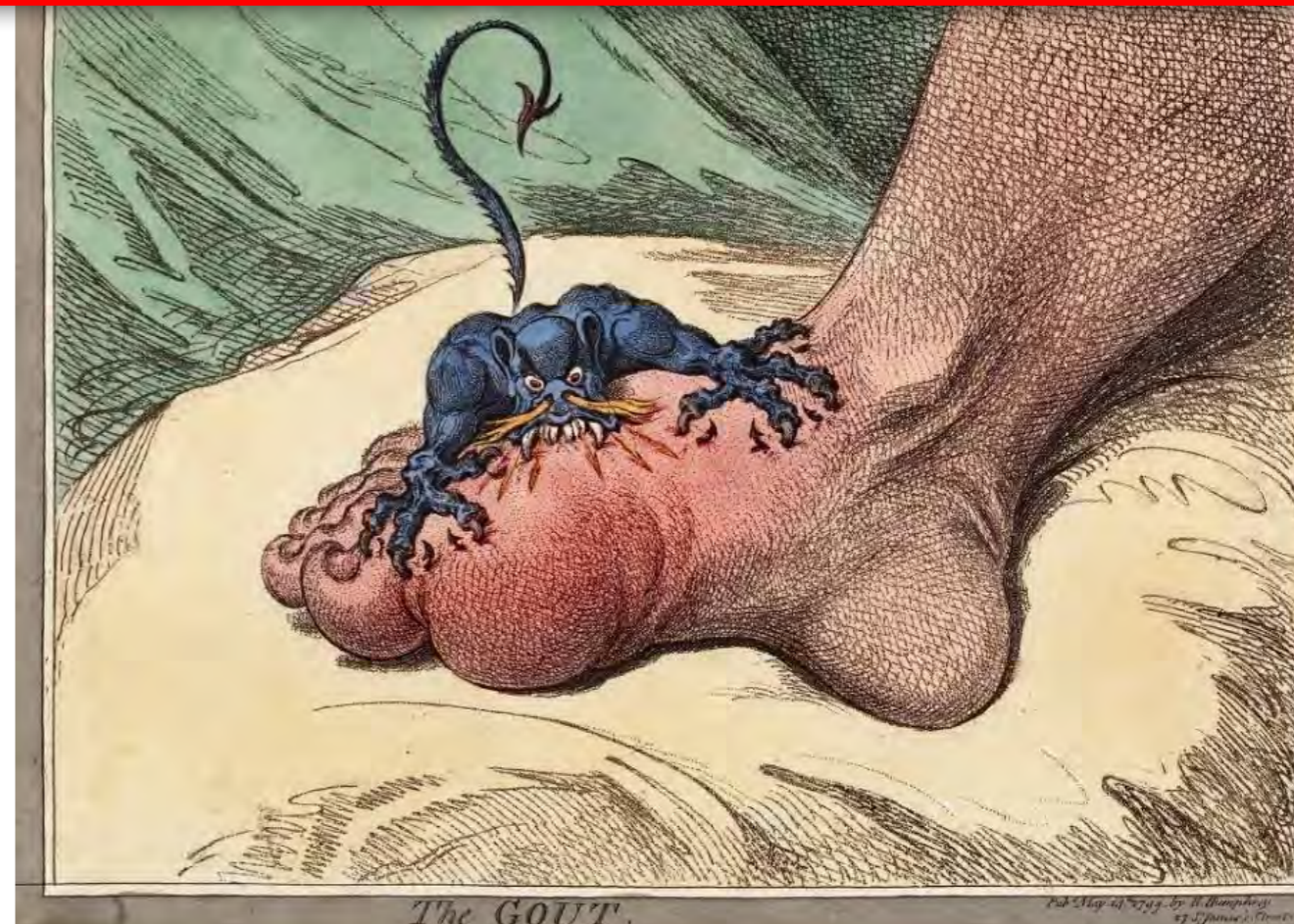
Per oltre 30 anni, la terapia della gotta si è basata unicamente sull'impiego dell'allopurinolo, un farmaco che inibisce la xantina-ossidasi, l'enzima che catalizza la trasformazione dell'ipoxantina in xantina e di quest'ultima in acido urico. Dal 2008 è disponibile in terapia anche il febuxostat, un altro inibitore della xantina ossidasi.

Febuxostat si è dimostrato superiore all'allopurinolo nel ridurre i livelli di acido urico sotto i 6 mg/dl in pazienti con iperuricemia cronica e gotta e viene utilizzato nei casi in cui l'allopurinolo (alla dose ottimale) risulti scarsamente efficace o non possa essere proseguito per la comparsa di effetti indesiderati intollerabili.

Quale target per l'acido urico?

L'obiettivo di tutti i trattamenti per ridurre l'urato è l'abbassamento dei livelli di sUA così da raggiungere gli obiettivi raccomandati.

Le linee guida di trattamento internazionali dell'ACR e dell'EULAR raccomandano di raggiungere un target di sUA a un minimo di < 6,0 mg/dL (< 360 µmol/L) in tutti i pazienti con gotta e spesso fino a < 5,0 mg/dL (< 300 µmol/L) nei pazienti



affetti da gotta con una maggiore gravità della malattia e un maggiore carico di urato, come quelli che presentano tofi visibili. Tuttavia, circa la metà dei pazienti non raggiunge gli obiettivi raccomandati di sUA con l'attuale standard di cura degli inibitori della xantina ossidasi allopurinolo o febuxostat in monoterapia.

Lesinurad, nuovo farmaco anti-gotta con un innovativo meccanismo d'azione

Lesinurad è un farmaco sperimentale sviluppato da AstraZeneca che inibisce il trasportatore di acido urico URAT1 nel rene, aumentando l'escrezione di acido urico e riducendo così il sUA. L'URAT1 è responsabile della maggior parte del riassorbimento di acido urico filtrato dal lume tubulare renale. Inibendo l'URAT1, lesinurad aumenta l'escrezione di acido urico e quindi abbassa il sUA. Lesinurad inibisce anche l'OAT4, un trasportatore di acido urico coinvolto nell'iperuricemia indotta da diuretici.

“Lesinurad rappresenta, dunque, un farmaco innovativo nel trattamento della gotta – spiega ai nostri microfoni il professor **Walter Grassi** (Direttore della Clinica Reumatologica e della Scuola di Specializzazione in Reumatologia,

Università Politecnica delle Marche di Ancona) - perché, a differenza dei farmaci di cui già disponiamo per ridurre i livelli di acido urico - allopurinolo e febuxostat - interviene aumentando l'eliminazione renale dell'acido urico stesso, con un meccanismo che amplifica gli effetti del trattamento tradizionale. Ciò consente il raggiungimento del target terapeutico prefissato (sUA < 6mg/dL).”

Studio Clear-1 (1)

Nel corso del congresso EULAR sono stati ripresentati i risultati dello studio CLEAR 1 (Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders), uno studio registrativo di fase III condotto negli USA che, insieme al trial CLEAR-2 (multicentrico globale), ha valutato l'effetto di lesinurad (200 mg o 400 mg per via orale) in combinazione con l'allopurinolo in pazienti sintomatici affetti da gotta non in grado di raggiungere i livelli sierici di acido urico prefissati con il solo utilizzo dell'allopurinolo. I risultati hanno documentato come la combinazione di lesinurad da 200 mg e da 400 mg con l'allopurinolo permettesse il raggiungimento dell'endpoint primario (sUA < 6,0 mg a 6 mesi) in una percentuale più elevata e statisticamente significativa di pazienti rispetto a quella osservata nel gruppo trattato con il solo allopurinolo (28%, 54% e 59%, rispettivamente, per allopurinolo da solo, lesinurad 200 mg + allopurinolo e lesinurad 400 mg + allopurinolo (p < 0,0001)). Non solo: lo studio ha dimostrato anche come i pazienti con lesinurad che raggiungevano il target di sUA a 6 a 12 mesi fossero quasi il doppio di quelli trattati solo con allopurinolo.

Per quanto riguarda i principali endpoint secondari (tassi medi di riacutizzazione della gotta e pazienti con completa risoluzione dei depositi di acido urico), non sono state osservate differenze significative relativamente ai tassi medi di riacutizzazione della gotta (dalla fine del 6° mese al 12°) o per i pazienti con completa risoluzione dei depositi di acido urico (tofi).

Quanto alla safety, il trattamento con lesinurad è risultato generalmente ben tollerato, in particolare alla dose di 200 mg, in corrispondenza della quale il profilo di safety è risultato essere sovrapponibile con quello di allopurinolo da solo, eccezion fatta per la documentazione, con il nuovo farmaco, di innalzamenti transitori e reversibili della creatinina sierica (sCR).

Studio Crystal (2)

Il secondo studio presentato nel corso del congresso è stato lo studio Crystal (The Combination Treatment Study in Subjects with tofaceus Gout with Lesinurad and Febuxostat) uno studio della durata di 12 mesi condotto in Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo (n = 324), che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose giornaliera di lesinurad in combinazione con febuxostat rispetto a una monoterapia di febuxostat nei pazienti affetti da gotta con tofi (depositi di cristalli di acido urico nelle articolazioni e nella pelle).

I pazienti che hanno partecipato al trial presentavano livelli di sUA superiori



Professor Walter Grassi

GUARDA L'INTERVISTA

al target e almeno un tofo misurabile sulle mani/polsi e/o su piedi/caviglie ≥ 5 mm e ≤ 20 mm come diametro più lungo.

Lo studio CRYSTAL ha valutato lesinurad (200 mg o 400 mg) in combinazione con 80 mg di febuxostat nei pazienti che avevano avuto almeno un tofo misurabile (depositi di cristalli di acido urico nelle articolazioni e nella pelle). Ai pazienti sono stati somministrati 80 mg di febuxostat per via orale una volta al giorno per 3 settimane prima della randomizzazione ai trattamenti combinati. I risultati hanno documentato la capacità della combinazione a base di lesinurad (400 mg) e febuxostat di soddisfare l'endpoint primario prefissato (sUA < 5,0 mg a 6 mesi) in misura maggiore rispetto a febuxostat da solo (76,1% vs 46,8%, rispettivamente; P < 0,001). Anche la combinazione terapeutica a base di lesinurad (200 mg) e febuxostat ha reso possibile il raggiungimento del target di sUA in una proporzione più ampia di pazienti rispetto a quella sottoposta a trattamento con febuxostat da solo (56,6% vs 46,8%). Tale differenza, però non è risultata statisticamente significativa.

Entrambi i regimi di combinazione terapeutica, invece, sono risultati efficaci in modo statisticamente significativo nel rendere possibile il raggiungimento del target di sUA < 5,0 mg a 12 mesi e quelli di sUA < 4,0 mg e di sUA < 3,0 mg a 6 e a 12 mesi (P < 0,05 vs monoterapia con febuxostat).





Non solo: nell'importante sottogruppo di soggetti con sUA al baseline $\geq 5,0$ mg/dL, cioè quelli al di sopra del target raccomandato di sUA per la gotta tofacea, il trattamento con lesinurad 200 mg, in combinazione con febuxostat, ha portato in maniera significativa più soggetti a raggiungere il target di sUA di $< 5,0$ mg/dL a 6 mesi rispetto a febuxostat in monoterapia (44,1% vs 23,5% rispettivamente; $P = 0,0243$). Risultati analoghi sono stati ottenuti con il trattamento di combinazione al dosaggio di lesinurad maggiore (70,6 vs 23,5% rispettivamente; $P < 0,0001$).

Considerando gli endpoint secondari chiave, la terapia di combinazione, ad entrambi i dosaggi, non ha determinato, rispetto alla monoterapia con febuxostat, differenze significative a 12 mesi nel numero di soggetti in grado di raggiungere la condizione di remissione completa di almeno un tofo. Tuttavia, entrambi i regimi di combinazione terapeutica sono stati in grado di ridurre l'area tofacea in misura maggiore rispetto alla monoterapia con il farmaco di confronto.

Quanto alla safety, il trattamento con lesinurad è risultato generalmente ben tollerato, eccezion fatta per la documentazione di innalzamenti transitori e reversibili della creatinina sierica (sCR).

Nel commentare i risultati, il professor Grassi ha sottolineato come "...lo studio CRYSTAL abbia studiato pazienti gottosi particolarmente difficili da trattare, come quelli affetti da gotta tofacea. Lo studio CRYSTAL - ha aggiunto - conferma come la terapia di combinazione con lesinurad riduca l'area del tofo e possa svolgere un ruolo importante nel ridurre l'acido urico sierico ai livelli raccomandati dall'American College of Rheumatology (ACR) e dalle linee guida EULAR".

"È auspicabile - conclude il professor Grassi - che le due tipologie di farmaco anti-gotta considerate dagli studi - lesinurad da un lato e allopurinolo o febuxostat dall'altro - possano in un prossimo futuro lavorare insieme per conseguire in maniera più rapida il target terapeutico di sUA prefissato. Ancora oggi, purtroppo, il raggiungimento del target terapeutico è ancora subottimale. È opportuno, pertanto, che nella gestione della gotta, che deve essere finalmente considerata una malattia curabile e dalla quale si può guarire, si distingua un approccio convenzionale nella gestione dell'attacco acuto (ormai standardizzato) da una strategia a lungo termine, che deve disporre di molecole efficaci e sicure che possano agire in combinazione sui meccanismi fisiopatologici della malattia".

Attualmente, sono in fase di revisione presso il CHMP dell'EMA e la FDA sia la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) che la domanda di approvazione per un nuovo farmaco (NDA) a base di lesinurad da 200 mg in compresse, in combinazione con febuxostat o allopurinolo.

Bibliografia

1. Saag KG et al. Presentazione poster EULAR 2015. Numero di poster: FRI0320.
2. Dalbeth N et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di poster: SAT0329.

VASCULITI: FOCUS SU CLASSIFICAZIONE E TERAPIA

Cenni di classificazione delle vasculiti

Le vasculiti comprendono un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie dei vasi, caratterizzate sia da un'elevata diversità che da una sovrapposizione di segni e manifestazioni cliniche e patologiche. La principale conseguenza delle vasculiti è la perdita di integrità vascolare, che arriva fino all'interruzione del flusso sanguigno e quindi al danneggiamento dei tessuti da questi irrorati. Gli organi più frequentemente coinvolti sono i reni, le vie respiratorie superiori e i polmoni, ma anche il sistema nervoso, la cute, il sistema muscolo-scheletrico, il cuore, l'occhio e l'intestino. L'eziologia della maggior parte delle vasculiti è ancora sconosciuta.

“Le vasculiti si distinguono a seconda del calibro del lume del vaso interessato: avremo, quindi, vasculiti con interessamento dei grandi vasi, vasculiti con interessamento dei vasi di medie dimensioni e vasculiti con interessamento dei vasi di piccole dimensioni. - ricorda ai nostri microfoni il dottor **Carlo Salvarani** (Direttore Unità di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia) - A queste si aggiunge, poi, un gruppo di vasculiti isolate di alcuni distretti, come quella isolata del sistema nervoso centrale (SNC).”

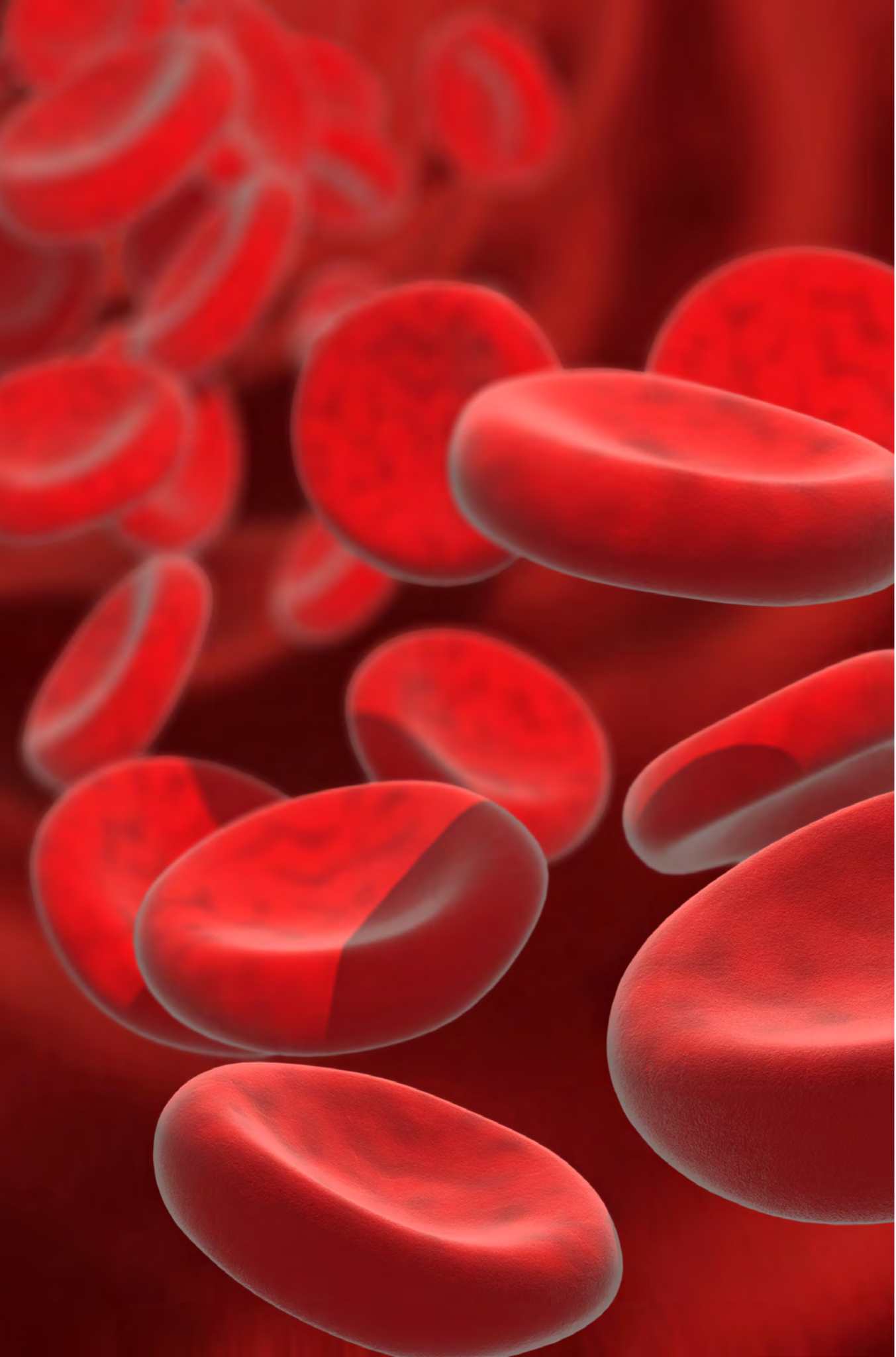
“Esistono, poi – continua il dottor Salvarani - alcune vasculiti che si associano agli anticorpi ANCA (anticorpi contro citoplasma neutrofili): in questo caso si parla di vasculiti ANCA-associate, che appartengono alla categoria delle vasculiti dei piccoli vasi. Sono tre le entità nosografiche che appartengono a questa categoria: la granulomatosi di Wegener, la poliangeite microscopica (PAM)

e la Sindrome di Churg-Strauss (nota oggi anche come granulomatosi eosinofila con poliangeite). Gli ANCA sono anticorpi patogenetici e ci sono numerosi dati *in vivo* e *in vitro* che documentano come questi anticorpi siano in grado di contribuire all'insorgenza del danno d'organo almeno in parte, nelle vasculiti ANCA-associate (il danno è sostenuto fundamentalmente dal fatto che i piccoli vasi vanno incontro ad infiammazione, si chiudono per poi dar luogo a delle vere e proprie ischemie).”

Gli anticorpi ANCA si distinguono in anticorpi c-ANCA e p-ANCA a seconda dell'antigene bersaglio e della modalità con la quale si dispongono sulla cellula bersaglio: “Mentre la malattia di Wegener si caratterizza per la positività agli anticorpi c-ANCA – spiega il dottor Salvarani - la poliangeite microscopica si associa solitamente a positività agli anticorpi p-ANCA.”

Cenni di epidemiologia

“Le vasculiti ANCA-associate colpiscono normalmente ambo i sessi – ricorda il dottor Salvarani – e sono documentate a tutte le età”. Per quanto la loro eziologia sia ancora sconosciuta, si ipotizza l'esistenza di un possibile fattore ambientale scatenante (infezioni, sostanze inalate) e una predisposizione genetica, sostenuta, quest'ultima, anche dall'osservazione di variazioni geografiche nella loro incidenza (maggior numero di casi di granulomatosi di Wegener in Scandinavia, maggior numero di casi di PAM in Kuwait). La qualità di vita dei pazienti affetti da queste vasculiti è condizionata dal decorso di malattia, caratterizzato da un'elevata probabilità di insorgenza di episodi di recidiva, dagli effetti cronici della malattia e dal suo trattamento, come pure dall'emer-



genza di comorbidità che ne aggravano il quadro clinico. Tutti questi fattori contribuiscono a determinare sia le condizioni cliniche dei pazienti che gli esiti di malattia.

“A queste vasculiti – continua il dottor Salvarani – si aggiunge un altro gruppo, costituito prevalentemente da vasculiti dei grandi vasi (come l’aorta toracica e addominale). All’interno di questo gruppo è possibile distinguere una forma di malattia che colpisce specificamente l’anziano – arterite a cellule giganti o arterite temporale – la cui incidenza, pressochè nulla al di sotto dei 50 anni, aumenta progressivamente con l’avanzare degli anni, e una forma giovanile – arterite di Takayasu, che compare, solitamente, intorno ai 20-25 anni ma non oltre i 40 anni.”

Stato dell’arte della terapia

Focalizzando l’attenzione sulle vasculiti ANCA-associate, fino a poco più di 20 anni fa, l’aspettativa di vita per i pazienti affetti da queste patologie non superava in media i 5-6 anni dopo la comparsa dei sintomi. Le cose sono decisamente cambiate grazie all’impiego di farmaci immunosoppressori, ciclofosfamide e glucocorticoidi, con una riduzione della mortalità precoce nel 70% dei casi. La tollerabilità di questi farmaci, per contro, è risultata assai ridotta.

Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina CD20, localizzata sui linfociti B. Il suo impiego contro le vasculiti ANCA-associate è approvato e rimborsato dal Ssn da questo anno, in ragione dei risultati lusinghieri di efficacia. Uno studio pubblicato alla fine dello scorso anno aveva dimostrato come una terapia di mantenimento a intervalli fissi con rituximab si fosse dimostrata efficace per tenere sotto controllo la malattia a lungo termine tra i pazienti affetti da vasculite ANCA-associata refrattaria.

A tal riguardo, “...nel corso del congresso EULAR – ricorda il dottor Salvarani – il professor Ulrich Specks della Mayo Clinic (USA), il primo ricercatore a documentare in letteratura l’efficacia di RTX nel 2003-2004, ha tenuto una lettura sullo state dell’arte della terapia nelle vasculiti ANCA-associate, dalla quale è emersa la sicurezza d’impiego del farmaco, che risulterebbe dare minori problemi di tossicità rispetto alla ciclofosfamide ed essere ugualmente efficace soprattutto nei pazienti con malattia recidivante” (1).

Ciò è stato confermato anche dalla presentazione al congresso di nuovi risultati relativi ad uno studio di safety che ha valutato l’effetto di ciclofosfamide e RTX sui livelli sierici di Ig e monitorato l’incidenza di infezioni serie dopo cicli ripetuti di RTX in presenza di recidive cliniche di malattia (trattamento “on demand”). A tal scopo, sono stati presi in considerazione pazienti con vasculite ANCA-associata severa, trattati con “pulse” di ciclofosfamide endovena e/o RTX per l’induzione della remissione e il suo mantenimento. Ciascun ciclo di RTX prevedeva due infusioni da 1 g ripetute in presenza di nuovi episodi di recidiva clinica. I livelli sierici di IgM, IgA e IgG sono stati misurati sia all’inizio

dello studio che a 6 mesi dall'ultimo ciclo di RTX.

I risultati hanno documentato, secondo le attese, che l'induzione della remissione con ciclofosfamide si accompagnava ad un declino dei livelli di immunoglobuline. Dopo ricaduta e conseguente ciclo di terapia con RTX, ripetuto in occasione di episodi successivi di recidivazione clinica, i livelli di IgA e IgG sono rimasti stabili, mentre il tasso di infezioni serie si è mantenuto basso per un lungo periodo di follow-up. Ciò conferma la safety del trattamento "al bisogno" con RTX di pazienti, suggerito anche dai suoi effetti sulle IgG, non peggiori rispetto a quelli osservati a seguito del trattamento con ciclofosfamide (2).

Qualche novità promettente sul fronte della terapia è emersa anche riguardo al trattamento di un'altra vasculite particolare e sottodiagnosticata, nota come vasculite isolata del SNC.

"Questa malattia – spiega il dottor Salvarani – considerata fino a non molto tempo fa una vasculite mortale (il paziente va incontro a morte a seguito di infarti cerebrali multipli), è stata oggetto al congresso di una lettura tenuta dal sottoscritto e da un mio collaboratore, il dr. Niccolò Pipitone (3-4). Dopo aver mostrato i dati relativi alle casistiche di questa malattia e condotto una disamina sulla diagnosi, abbiamo presentato dei dati dai quali risulta che, se la diagnosi viene condotta in maniera tempestiva, l'80% dei pazienti in trattamento con cortisone da solo o con ciclofosfamide potrebbe andare incontro a remissione di malattia".

"Non solo: considerando un altro gruppo di pazienti con malattia recidivante progressiva, refrattari alle terapie convenzionali – continua il dottor Salvarani – abbiamo presentato alcuni dati preliminari, che necessiterebbero di conferme con la messa a punto di trial clinici randomizzati e controllati, a favore dell'impiego di un farmaco biologico (RTX o farmaco anti-TNF) in questi pazienti."

Per concludere, un filone di ricerca promettente sta vagliando l'ipotesi di utilizzare gli inibitori di IL-6 nel trattamento delle vasculiti. A tal riguardo, ricorda il dottor Salvarani "...nel corso della sua lettura – Ulrich Specks ha presentato il disegno di un nuovo trial clinico multicentrico in partenza (è appena terminata la fase di reclutamento pazienti) sull'impiego di tocilizumab nelle vasculiti ANCA-associate per ridurre la posologia di glucocorticoidi.

Sono già documentati in letteratura, invece, alcuni dati provenienti da case series e studi prospettici, dai quali emergerebbe la capacità del farmaco di ridurre la posologia di glucocorticoidi nelle vasculiti dei grandi vasi (arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti). In questo caso, quindi, il blocco di IL-6 sembra dato per acquisito mentre, probabilmente, in queste vasculiti, RTX è inefficace in quanto i meccanismi patogenetici dell'infiammazione si appoggiano a cascate citochiniche diverse. Ciò, pertanto, spiegherebbe perchè farmaci che hanno target diversi non sono ugualmente efficaci nelle varie vasculiti".

Nicola Casella

Bibliografia

1. Specks U. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: SP0007.
2. Md Yusog MY et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: OP0238.
3. Pipitone N. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: SP0008.
4. Salvarani C. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: SP0009.



ARTRITE PSORIASICA, CONFERME PER APREMILAST ANCHE SU ENTESITI E DATTILITI



Cenni sulla malattia

L'artrite psoriasica (PsA) è una patologia infiammatoria cronica delle articolazioni su base autoimmunitaria, con una predisposizione genetica e determinata dall'interazione di fattori scatenanti, quali ad esempio infezioni virali o traumi fisici.

In Italia, si calcola che la prevalenza dell'artrite psoriasica sia dello 0,5%, e cioè che interessi almeno 300.000 persone, soprattutto di età compresa tra i 40 e i 70 anni, anche se la sintomatologia può iniziare a manifestarsi anche molto prima, anche con forme giovanili.

Spesso è associata alla psoriasi, dermatite cronica non infettiva, tanto da considerare che interessi almeno un paziente su tre affetto da questa patologia.

“In realtà la malattia è la stessa – ha sottolineato ai microfoni di PharmaStar il professor **Ennio Lubrano**, docente di Reumatologia presso l'Università degli Studi del Molise – Solo che, talvolta, si manifesta soltanto per l'interessamento cutaneo (psoriasi); talora, invece, si complica con l'interessamento articolare (PsA)”.

“Quello che è emerso negli ultimi anni – ha aggiunto il professor Lubrano – è che la PsA è una malattia non soltanto legata alla cute e alle articolazioni ma che può avere serie ripercussioni anche a carattere sistemico: prendere in carico un paziente con psoriasi e PsA significa, dunque, prevenire l'insorgenza di eventuali complicanze quali la sindrome metabolica, l'insufficienza renale e il rischio cardiovascolare.”

Psoriasi e PsA, nelle forme più gravi, mostrano un fortissimo impatto sull'attività, la psiche dei pazienti che ne sono colpiti.

Come ha ricordato il professor Lubrano ai nostri microfoni “...sia il dolore che le limitazioni funzionali delle grandi o piccole articolazioni per la PsA, sia l'estensione della cute infiammata per la psoriasi, hanno ripercussioni di ordine psicologico notevoli sulla qualità della vita dei pazienti: i pazienti vivono male, al punto tale da mettere in atto, nei casi più gravi, a condotte di tipo suicidario o a sviluppare forme depressive legate proprio alla loro difficoltà di gestire la malattia nell'ambiente che li circonda.”

Nuove opzioni di trattamento

Se correttamente diagnosticata, la PsA può essere efficacemente trattata grazie ad un ampio armamentario terapeutico, implementato nel corso degli ultimi vent'anni e, oggi, arricchito anche da nuovi farmaci biologici, potenti immunosoppressori dal differente meccanismo d'azione, efficaci e molto ben tollerati dai pazienti. Apremilast costituisce un'ulteriore innovazione: si tratta infatti di una “small molecule”, una molecola di sintesi chimica che agisce sui meccanismi cellulari di propagazione dell'infiammazione.

“Apremilast è un inibitore della PDE-4, un sistema enzimatico della PDE4 a distribuzione ubiquitaria a livello cellulare. – ha ricordato il professor Lubrano. – Il farmaco si caratterizza più per un'azione immunomodulante che immunosoppressiva in senso stretto. In virtù del suo meccanismo d'azione – inibizione della PDE4 – modula il sistema immunitario e quello dell'infiammazione grazie ad un sistema di regolazione inversa (riducendo l'amplificazione di quelle che sono le molecole coinvolte nell'infiammazione cutanea articolare da un lato



GUARDA L'INTERVISTA

(TNF-alfa, IL-12, IL-23) e, dall'altro, attivando l'espressione delle interleuchine deputate normalmente al controllo dei meccanismi infiammatori)."

A ciò si aggiunge il vantaggio della formulazione orale - che semplifica la gestione della terapia da parte del paziente - nonché un vantaggio sul versante safety e tollerabilità - in ragione della possibilità, rispetto ai farmaci biologici, di evitare lo screening per la TBC e l'epatite C prima di iniziare la terapia.

Il farmaco si è già dimostrato efficace e sicuro sia nei pazienti con psoriasi (studio ESTEEM, che ha coinvolto 1200 pazienti) che in quelli affetti da PsA (naive al trattamento con altri farmaci o non-responder al trattamento con farmaci immunosoppressori oppure biologici, come dimostrato dagli studi PALACE).

In Europa è stato approvato sia per la psoriasi che per la PsA ed è già disponibile in Germania, mentre negli USA è in commercio già da tempo. In Italia se ne prevede l'arrivo sul mercato agli inizi del prossimo anno.

Dattili ed entesiti: dati sull'impiego di apremilast

Dattilite ed entesiti sono due manifestazioni caratteristiche della PsA rispetto alle altre artropatie. Le prime sono causate da un gonfiore omogeneo di un dito della mano o del piede per infiammazione dei tendini e delle articolazioni del dito interessato, le seconde dall'infiammazione del sito di inserzione dei tendini e dei legamenti sull'osso, quale ad esempio l'inserzione del tendine di Achille, posteriormente alla caviglia, o del gomito.

GUARDA L'INTERVISTA

Nel corso del congresso EULAR sono stati presentati i dati di efficacia dell'inibitore della PDE4 su queste manifestazioni caratteristiche della PsA, relativi ad un'analisi post-hoc di dati aggregati a lungo termine (104 settimane) del programma di studi clinici di fase III PALACE 1, 2, 3 su pazienti con PsA con entesite e dattilite.

Negli studi clinici PALACE i pazienti sono stati randomizzati a ricevere apremilast 20 mg due volte/die, 30 mg due volte/die o placebo dall'aspetto identico per le prime 16 settimane. Alla settimana 16, alcuni pazienti del gruppo placebo sono stati randomizzati a uno dei due gruppi in trattamento con apremilast mentre gli altri hanno continuato ad assumere placebo fino alla settimana 24. Alla settimana 24, i pazienti hanno proseguito il trattamento con apremilast o sono passati da placebo a apremilast 20 mg o 30 mg due volte/die in una fase di trattamento attivo, in aperto, a lungo termine. Sebbene la presenza di entesite e dattilite non fosse un requisito necessario per partecipare allo studio e i pazienti non fossero stati stratificati in base alla entesite o dattilite al basale, circa il 63 per cento (945/1493) dei pazienti presentava entesite preesistente al basale e circa il 42 per cento (633/1493) dei pazienti presentava dattilite preesistente al basale.

L'analisi post-hoc degli studi sopra menzionati ha mostrato che il trattamento con apremilast 30 mg due volte/die nei pazienti con en-



tesite o dattilite ha dato luogo ad un miglioramento della sintomatologia a 52 settimane e che tali miglioramenti sono stati conservati nell'arco di 104 settimane. Per i pazienti che hanno assunto apremilast 30 mg due volte/die, il punteggio medio MASE (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) si è ridotto del 43,5% alla settimana 52 (n = 377) e del 57,5% alla settimana 104 (n = 302). Un punteggio pari a 0, ossia nessun dolore in nessuna delle sedi valutate, è stato ottenuto nel 37,7% dei pazienti alla settimana 52 e nel 48,7% alla settimana 104.

Apremilast 30 mg due volte/die ha determinato una riduzione media percentuale del 67,9% nella conta delle dita colpite da dattilite alla settimana 52 (n = 249) e dell' 80% alla settimana 104 (n = 200). Una conta pari a 0, ossia nessun segno di dattilite, è stato ottenuto dal 67,5% dei pazienti alla settimana 52 e dal 77,5% alla settimana 104.

Tra le settimane 0 e 52, gli eventi avversi (AE) che si sono verificati in almeno il cinque per cento dei pazienti trattati con apremilast sono stati diarrea, nausea, cefalea, infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie (URTI) e nasofaringite. Le percentuali di URTI, nasofaringite, diarrea, nausea e cefalea tra le settimane 52 e 104 sono state rispettivamente del 6,5%, 5,8%, 2,9%, 1,8% e 3%. Non sono emersi nuovi problemi di sicurezza e non sono stati osservati aumenti dell'incidenza o della gravità degli AE in seguito a esposizione a lungo termine.

In Italia, si calcola che la prevalenza dell'artrite psoriasica sia dello 0,5% e cioè che interessi almeno 300.000 persone, soprattutto di età compresa tra i 40 e i 70 anni, anche se la sintomatologia può iniziare a manifestarsi anche molto prima, anche con forme giovanili.

La diagnosi precoce, idealmente entro i primi 12 mesi dalla comparsa dei sintomi, consente invece di trattare efficacemente il paziente, evitando che l'infiammazione induca dei danni permanenti e irreversibili alle articolazioni interessate.

Oggi lo specialista di riferimento per la gestione dell'artrite psoriasica, il reumatologo, per arrivare alla diagnosi ha a disposizione sia strumenti di imaging, dalla radiografia tradizionale, all'ecografia e alla Risonanza Magnetica, sia analisi di laboratorio, che possano escludere ad esempio la presenza di un anticorpo chiamato fattore reumatoide, spesso associato all'artrite reumatoide, o di altre malattie infiammatorie.

Una volta correttamente diagnosticata, l'artrite psoriasica può essere efficacemente trattata grazie ad un ampio armamentario terapeutico, che a breve potrà arricchirsi di una nuova opzione.

Bibliografia

Gladman D, et al "Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (104-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3 randomized controlled trials" EULAR 2015; Abstract OP0169.

JAK CHINASI: UN TARGET TERAPEUTICO ALTERNATIVO NELL'AR



Il ruolo delle citochine nella patogenesi dell'AR è ormai un dato di fatto acquisito da tempo, come documentato dalla mole di dati di efficacia relativi a quei farmaci biologici che hanno come bersaglio terapeutico il TNF e l'IL-6.

È invece recente un approccio alternativo alla cura dell'AR che, a differenza dei farmaci anti-TNF e anti-IL-6, non è diretto contro le citochine coinvolte nell'infiammazione, ma interferisce sui segnali intracellulari che segnalano la presenza di citochine nell'ambiente esterno, innescando una risposta cellulare. Parliamo degli inibitori delle Janus chinasi (JAK) una famiglia di tirosin chinasi che trasducono segnali mediati da citochine attraverso la via metabolica JAK-STAT. Il compito finale delle JAK è quello di fosforilare i fattori di trascrizione STAT che dal citosol migrano nel nucleo cellulare. Lì, dopo aver interagito con sequenze specifiche di DNA, danno il via all'espressione di batterie di geni specifici, che a loro volta daranno origine a delle risposte biologiche che dipendono dal contesto cellulare o tissutale. Esempi di ormoni che attivano le JAK attraverso i recettori delle JAK sono l'angiotensina II, la bradichinina, le endorfine e la colecistochinina.

Sono quattro gli enzimi JAK conosciuti: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Citochine JAK - dipendenti sono implicate nella patogenesi di numerose malattie infiammatorie e autoimmuni, tra le quali l'AR. Stando ad alcune osservazioni recenti, molte citochine derivate da cellule T attiveranno JAK1/JAK3, IL-6 attiveranno JAK1/JAK2 mentre gli interferoni attiveranno JAK1/Tyk2 (1-2).

Ciò suggerisce come gli inibitori di JAK potrebbero essere utili per il trattamento di una vasta gamma di condizioni infiammatorie e come, in caso di alterata regolazione dell'attività di specifici enzimi JAK, si possa sviluppare un processo infiammatorio e un'attivazione anomala del sistema immunitario.

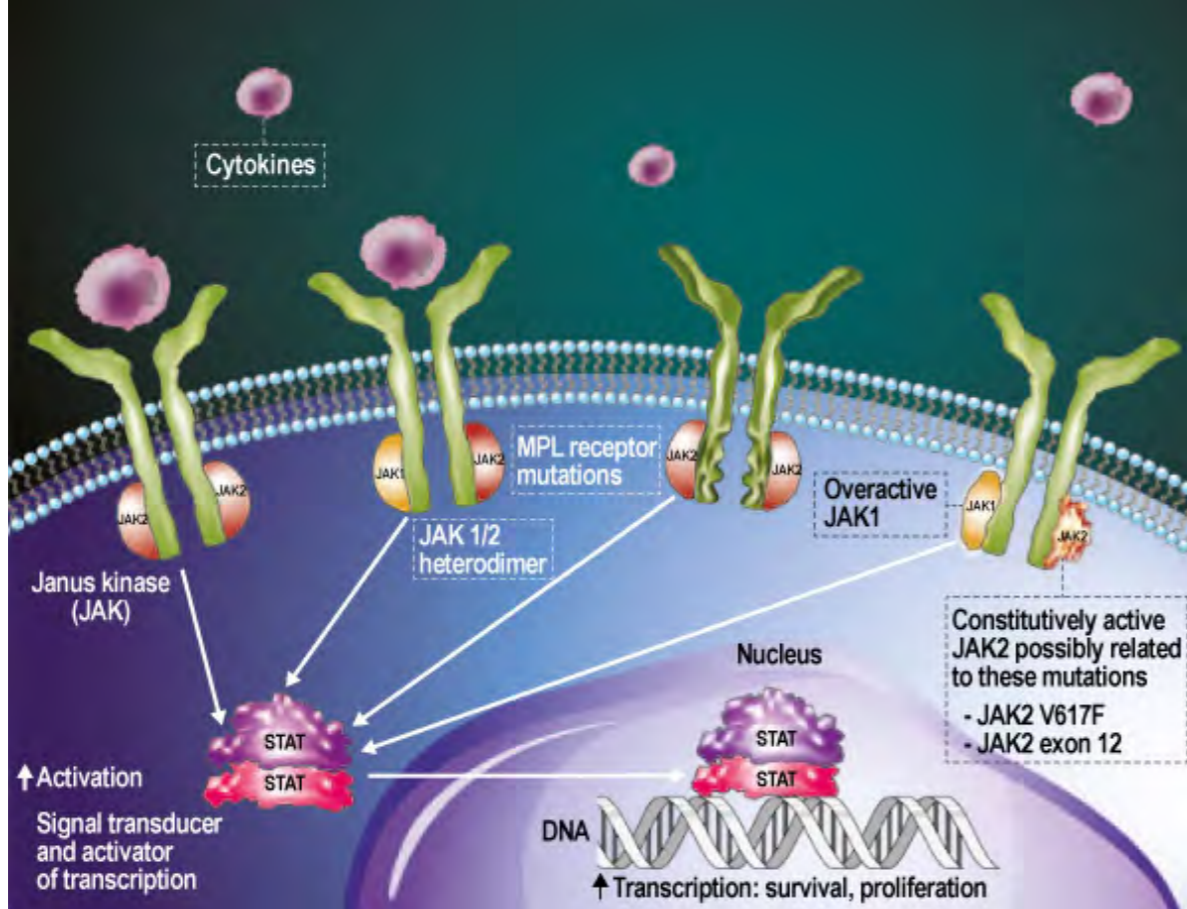
Tofacitinib

Limitatamente al mercato statunitense, per il trattamento dell'artrite reumatoide è disponibile il tofacitinib, un farmaco sviluppato da Pfizer che agisce come inibitore di JAK1 e JAK3.

Approvato negli USA dall' FDA nel 2012, tofacitinib, almeno per ora, non ha ricevuto il via libera dell'EMA in quanto il suo profilo di sicurezza non ha convinto gli esperti europei, soprattutto per quanto concerne l'insorgenza delle infezioni.

Nel corso del congresso EULAR sono state presentate 20 comunicazioni relative all'impiego di tofacitinib nell'AR. Tra le comunicazioni aventi particolare rilievo, segnaliamo:

- Un'analisi dei dati di sicurezza e di efficacia del farmaco a 6 anni, provenienti dalle fasi di estensione di due trial, che ha confermato i benefici e la tollerabilità del trattamento a lungo termine, ai dosaggi rispettivi di 5 o 10 mg bid. (poster THU0179);
- Uno studio sull'impiego di tofacitinib nel mondo reale, basato sui dati del registro USA CORRONA dal quale è emerso che gli utilizzatori di tofacitinib e di altri DMARD biologici mostrano le stesse caratteristiche demografiche e la stessa severità di malattia in partenza. Inoltre, come documentato in altri casi di utilizzo di nuove terapie, è stato osservato che gli utilizzatori di tofacitinib sono più frequenti nei pazienti con malattia di lungo corso e refrattari ad altri DMARD biologici. L'analisi dei dati ha mostrato anche l'esistenza di differenze relative all'impiego della monoterapia e di strategie di trattamento di combinazione nei pazienti trattati con tofacitinib o altri DMARD biologici, sottolineandone l'importanza nella valutazione comparativa di efficacia e sicurezza di tofacitinib vs altre terapie per l'AR nel corso dei follow-up longitudinali degli studi (abstract AB0439);
- Uno studio dal quale risulta che il trattamento con tofacitinib 5 e 10 mg bid è stato efficace nell'inibire la progressione del danno strutturale vs. gruppo di confronto sia in pazienti con risposta inadeguata a MTX (studio ORAL Scan), sia in pazienti MTX-naive (studio ORAL Start) (poster SAT0220);
- Uno studio dal quale risulta che una proporzione più elevata di pazienti MTX-naive in trattamento con tofacitinib 5 o 10 mg bid ha raggiunto una risposta clinica al trattamento rispetto ai pazienti in trattamento anche con MTX (poster THU0180)
- Una ricerca sulle preferenze di scelta di un DMARD da parte dei pazienti, dalla quale risulta come il ricorso alla posologia orale e alla monoterapia rappresentino le motivazioni più frequenti (poster THU0350).



Baricitinib

Baricitinib è un nuovo inibitore di JAK1 e JAK2 attivo per via orale sviluppato da Eli Lilly e Incyte Corporation. Il farmaco è attivo per via orale ed è disponibile con una somministrazione *once a day*. È già entrato in fase III come potenziale trattamento per l'AR ed è al momento in fase II anche come possibile terapia per la psoriasi e la nefropatia diabetica. A tal proposito, va ricordato che Lilly e Incyte stanno valutando l'efficacia e sicurezza di baricitinib in un ampio programma di ricerca di fase III che prevede l'arruolamento di oltre 3000 pazienti con AR.

Durante il congresso EULAR, sono stati presentati i dati sui due studi di fase III di baricitinib nell'AR, lo studio RA-BEACON (Abstract OP0029) e lo studio RA-BUILD (Abstract LB0001).

A declinare i risultati del trial RA-BEACON è stato il professor Mark Genovese, della Stanford University, Palo Alto (USA). Lo studio ha valutato 527 pazienti che avevano precedentemente fallito almeno una terapia con gli anti-TNF, e ha incluso un'alta percentuale di pz che avevano precedentemente ricevuto uno o più biologici, non anti-TNF. I pazienti sono stati sottoposti per 24 settimane a monosomministrazione giornaliera con una delle due dosi previste di baricitinib

(4 mg o 2 mg) o con placebo, in aggiunta alla terapia con DMARD sintetici. I risultati dello studio hanno documentato il raggiungimento dell'endpoint primario (risposta ACR20 a 12 settimane) in una proporzione più ampia di pazienti in trattamento con baricitinib 4 mg rispetto ai pazienti appartenenti al gruppo placebo (55% vs. 27%). Inoltre, sono stati osservati miglioramenti relativi ad altri outcome clinici (ACR50, ACR70, DAS28, CDAI; SDAI e HAQ-DI), in alcuni casi rilevabili sin dalla prima settimana di trattamento.

La frequenza degli eventi avversi riportata con baricitinib, incluse le infezioni serie, è stata simile al placebo. Nello studio non ci sono state infezioni opportunistiche o perforazioni gastrointestinali. È stata osservata una più alta incidenza di eventi avversi connessi alla terapia con baricitinib rispetto a placebo. Gli eventi avversi più comuni riportati sono stati mal di testa, infezioni dell'alto tratto respiratorio e nasofaringiti. La discontinuità di terapia dovuta agli eventi avversi è stata simile tra i due gruppi di terapia. Un'ampia maggioranza dei pazienti che hanno completato il protocollo clinico di 6 mesi ha scelto di prendere parte allo studio di lungo termine, attualmente in corso, il quinto studio di fase III in programma nello sviluppo di questa molecola.

Il professor Maxime Dougados, professore del Dipartimento di Reumatologia presso l'Ospedale Cochin a Parigi, ha presentato invece, i risultati dello studio RA-BUILD, che ha testato il farmaco su 684 pazienti affetti da AR che in precedenza avevano avuto una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno un farmaco cDMARD ma erano bDMARD-naive.

Come nel trial RA-BEACON, i pazienti sono stati sottoposti per 24 settimane a monosomministrazione giornaliera con una delle due dosi previste di baricitinib (4 mg o 2 mg) o con placebo, in aggiunta alla terapia con DMARD sintetici. I risultati hanno mostrato il raggiungimento dell'endpoint primario in una proporzione di pazienti in trattamento con baricitinib 4 mg più elevata rispetto a quanto osservato nel gruppo placebo.

Inoltre, anche in questo caso sono stati osservati miglioramenti relativi ad altri outcome clinici (ACR50, ACR70, DAS28, CDAI; SDAI e HAQ-DI), in alcuni casi rilevabili sin dalla prima settimana di trattamento. Nello studio RA-BUILD, gli eventi avversi emergenti nel corso del trattamento e gli eventi avversi seri in seguito a trattamento con baricitinib, comprese infezioni serie, sono stati simili a quelli avvenuti con il placebo. Nel corso dello studio non si sono verificate infezioni opportunistiche o perforazioni gastrointestinali. Si è registrato un solo caso di tubercolosi in un paziente trattato con baricitinib. Gli eventi avversi

più comuni che sono stati osservati erano in linea con i precedenti studi su baricitinib nell'AR. I tassi di interruzione dovuta a eventi avversi erano simili tra i gruppi di trattamento. La grande maggioranza dei pazienti che ha terminato questo studio di sei mesi ha deciso di partecipare anche a uno studio di estensione a lungo termine.

Nel commentare i risultati di questi due studi, **Roberto Caporali**, professore associato di Reumatologia, Università di Pavia e IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia ha affermato:

“Gli studi clinici indicano la possibilità che baricitinib possa rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti con artrite reumatoide che non rispondono ai farmaci convenzionali. Il meccanismo d'azione, assolutamente unico, la semplicità di somministrazione rispetto agli attuali farmaci di seconda linea e il profilo di sicurezza ed efficacia che emerge dai trials clinici fino ad ora condotti, fanno pensare ad un possibile impiego futuro della molecola per il trattamento dell'artrite reumatoide offrendo così nuove prospettive terapeutiche a questi pazienti”.

Nicola Casella



Professor Roberto Caporali

 **GUARDA L'INTERVISTA**

Bibliografia

1. O'Sullivan LA et al. *Mol Immunol* 2007; 44:2497-506
2. O'Shea JJ et al. *Nat Rev Immunol* 2007 2013; 9:173-82



BIOSIMILARI: IMPORTANTI PER LA SOSTENIBILITÀ, SERVE PIÙ ESPERIENZA

I farmaci biotecnologici hanno cambiato radicalmente la terapia di alcune patologie, soprattutto di tipo oncologico e su base autoimmune. Dagli inizi degli anni '80, quando vennero prodotti i primi farmaci biotech, il primo fra tutti fu l'insulina, sono stati sviluppati più di 250 farmaci biotecnologici, utilizzati per trattare più di 800 milioni di pazienti in tutto il mondo. Secondo quanto riportato dall'Fda, a partire dal 2011, più di 650 farmaci biotecnologici sono entrati in fase di sviluppo per la cura di più di 100 malattie, per fornire nuove opzioni di trattamento per il futuro.

Bastano questi pochi dati per comprendere, da un parte la crescente importanza che i farmaci biotech stanno assumendo nella pratica clinica, dall'altra a sottolineare la necessità di interventi di razionalizzazione e contenimento della spesa per garantire la sostenibilità della spesa farmaceutica pubblica, e più in generale del sistema salute, proprio tenendo conto dei tanti farmaci biotecnologici in arrivo, tutti ad alto costo.

In questo contesto, i farmaci biosimilari rappresentano una delle pochissime opportunità per garantire la sostenibilità economica dei sistemi sanitari, soprattutto di quelli universalistici come il nostro. Oggi il dibattito su questi farmaci è molto acceso in quanto, se da un lato i biosimilari rappresentano una concreta possibilità di risparmio, dall'altro è necessario assicurare ai pazienti la migliore efficacia e sicurezza possibile nel trattamento delle patologie di cui sono affetti.

L'uso dei biosimilari nel campo delle malattie reumatologiche e muscolo scheletriche è stato uno degli hot topic del congresso EULAR di Roma e di questo argomento si è parlato sia durante le sessioni scientifiche, sia attraverso la presentazione di "position paper" delle associazioni di pazienti europee e italiane e in simposi dedicati.

Position paper di PARE People with arthritis/rheumatism across Europe

- Secondo la definizione Ema, un biosimilare è un farmaco biologico sviluppato per essere simile a un farmaco biologico già esistente. I biosimilari non sono uguali ai generici perché presentano una struttura complessa e sono caratterizzati da una microeterogenità intrinseca dovuta al processo produttivo. Le differenze strutturali esistenti tra biosimilare e originatore non modificano l'efficacia e la sicurezza del farmaco.
- Nell'Unione europea, i farmaci biosimilari possono essere approvati solo dall'Ema con una procedura centralizzata, che prevede regole precise e molto severe, più stringenti rispetto a quelle adottate per i generici.
- Si rende necessaria la stesura di linee guida chiare e precise e disponibili nelle diverse lingue degli stati membri relative allo switch, intercambiabilità e sostituibilità tra biosimilari e farmaci originatori.
- I pazienti sperano fortemente che le decisioni sull'utilizzo dei biosimilari non vengano prese solo su basi economiche ma su fondamenti clinici, per il solo beneficio dei pazienti.
- È necessario che i pazienti abbiano a disposizione tutti i dati relativi all'uso dei biosimilari. Quando saranno disponibili maggiori informazioni basate sull'evidenza relative all'uso dei biosimilari, saranno fortemente apprezzate dai pazienti delle linee guida EULAR sull'uso di questi farmaci

[Scarica il position paper PARE](#)



“I pazienti non devono aver timore di fronte a questi nuovi strumenti terapeutici”, ha affermato **Maurizio Cutolo**, presidente EULAR, in occasione della presentazione del Position Paper sui biosimilari di PARE.

“Nonostante EULAR, che comprende ben 45 società reumatologiche europee, non possa esprimersi con raccomandazioni dettagliate per ogni biosimilare in commercio, in quanto si tratta spesso di seguire le linee guida nazionali, tuttavia può rendere esplicita una sua posizione chiara, in linea con le principali autorità competenti per l’attività regolatoria dei farmaci”.

“Il principio guida di ogni medico - ha ribadito il Professore - è e deve restare il benessere del paziente, indipendentemente dal tipo di cura o di farmaco impiegato nel trattamento. Primum non nocere è da sempre il nostro imperativo! Prima di essere messi sul mercato i biosimilari vengono testati con gli stessi rigorosi criteri degli altri farmaci e vengono sottoposti a impegnativi trial clinici randomizzati per verificarne l’efficacia e il profilo di sicurezza. I pazienti devono aver piena fiducia in questi farmaci”, conclude Cutolo.

BIOSIMILARI: LA POSIZIONE DI ANMAR E SIR

In occasione del congresso EULAR, anche l’Associazione nazionale malati reumatici (Anmar Onlus) e la Società italiana di reumatologia (Sir) hanno espresso la loro posizione sui farmaci biosimilari.

Secondo le due società, “questi farmaci rappresentano una grande risorsa per la medicina e una fonte di risparmio per il sistema sanitario”. “Nel nostro Paese il medico specialista è l’unico deputato a fare la prescrizione e ciò può avvenire esclusivamente in accordo con il paziente. Non ci sono altre strade percorribili”, ha affermato **Renato Giannelli**, presidente ANMAR, “l’appropriatezza sanitaria deve venire prima di quella amministrativa”.

Sulla stessa linea **Ignazio Olivieri**, presidente SIR: “Nella decisione di dare il farmaco biologico va coinvolto anche il paziente, a lui va spiegato cos’è il biosimilare e il perché della scelta del medicinale. Bisogna mettere il malato al corrente della prescrizione”.

FARMACI BIOTECH: ASPETTI CHIAVE DEL SIMPOSIO EULAR

In un simposio interamente dedicato ai farmaci biotech, sostenuto da un educational grant di AbbVie, al quale hanno partecipato alcuni dei più qualificati esperti a livello mondiale in campo reumatologico, si è parlato in particolare degli anticorpi monoclonali anti-TNF e delle loro versioni biosimilari che nel prossimo futuro saranno disponibili per i pazienti. Ad oggi è stata approvata una versione biosimilare di uno solo di questi farmaci, l’infliximab.

Come ha spiegato **Josef Smolen**, a capo della divisione di reumatologia della Medical University di Vienna e del secondo dipartimento di medicina del Hiet-



Professor Diana Skinglev

GUARDA L'INTERVISTA

zing Hospital, l’introduzione nella pratica clinica degli anticorpi monoclonali anti-TNF ha consentito una vera e propria svolta nella terapia medica delle malattie su base immunitaria, come l’artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la psoriasi, l’artrite psoriasica e le malattie infiammatorie croniche intestinali.

Gli anticorpi monoclonali anti-TNF oggi disponibili per l’impiego clinico sono accomunati dal meccanismo d’azione principale, che consiste nella loro capacità di legarsi al TNF, impedire la sua interazione con i recettori del TNF e bloccare un’ampia serie di risposte cellulari. Nonostante la condivisione di tali meccanismi, i farmaci anti-TNF non possono essere considerati una classe terapeutica omogenea. Oggi sono disponibili cinque anticorpi monoclonali anti-TNF: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab e golimumab. L’eterogeneità terapeutica di questi farmaci dipende in maniera significativa da differenze di ordine strutturale, dalle quali discendono proprietà di tipo farmacodinamico e farmacocinetico significativamente diverse.

Oltre all’eterogeneità terapeutica, gli anti-TNF, come tutti i farmaci biotecnologici, sono caratterizzati da una microeterogeneità.

Tutti gli aspetti che concorrono alla microeterogeneità dipendono strettamente dalle modalità del processo produttivo: per esempio, il tipo di cellula ospite utilizzata, i plasmidi impiegati per trasfettare/infettare la cellula ospite e per trasferire il gene necessario alla fine di ottenere l’espressione della proteina voluta e, soprattutto, le metodiche di crescita delle cellule ospiti,



fermentazione e purificazione del prodotto. Tutti questi aspetti fanno parte del know how specifico di ciascuna azienda, presentano elementi che non sono trasferibili da un laboratorio a un altro e quindi creano l'unicità del prodotto.

Già da qualche tempo è disponibile in commercio una versione biosimilare dell'anticorpo monoclonale anti-TNF infliximab e altri biosimilari arriveranno nel prossimo futuro con la scadenza della protezione brevettuale degli anticorpi anti-TNF oggi disponibili. In ragione di quanto detto precedentemente sulla microeterogeneità e sulla non perfetta riproducibilità dei farmaci biotecnologici, anche i biosimilari costituiscono prodotti finali unici in termini di composizione molecolare.

Secondo la definizione dell'Ema, infatti, per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento"). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia."

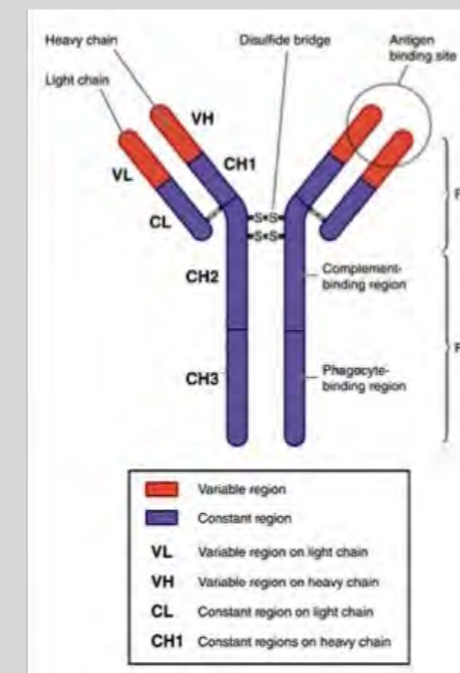


Struttura tipica di un anticorpo.

La molecola di un anticorpo è tipicamente costituita da due catene pesanti (H) legate tra loro e due catene leggere (L) legate ciascuna ad una catena pesante.

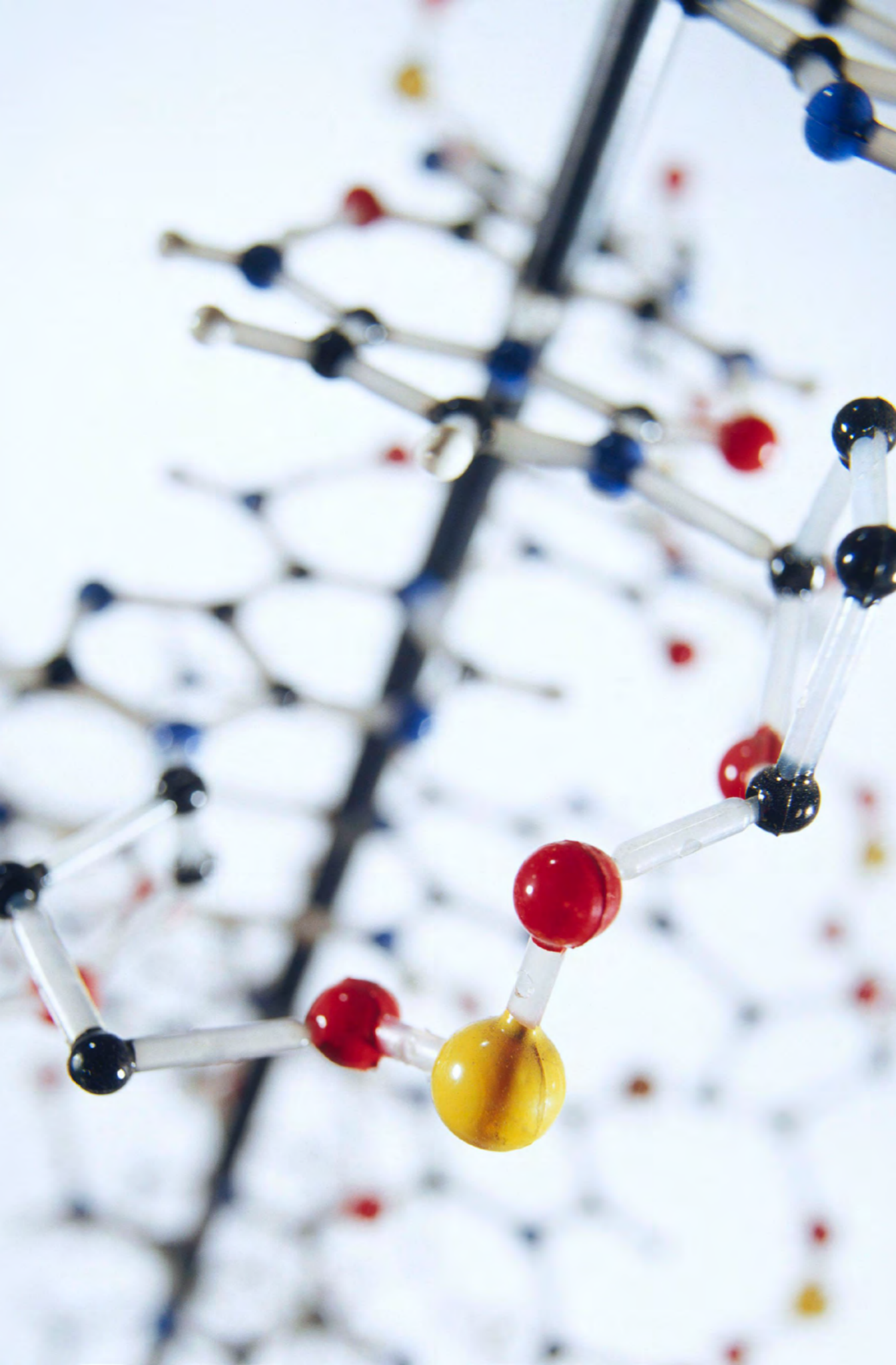
Nell'insieme, l'organizzazione spaziale della molecola anticorpale dà luogo alla formazione di una sorta di Y, dove lo stelo prende il nome di regione Fc, e i due rami sono denominati regioni Fab. Le due regioni Fab sono connesse alla regione Fc tramite una struttura intermedia, denominata 'regione cerniera' (*hinge region*). Ciascuna regione Fab contiene due domini variabili (VL e VH) e due domini costanti (CH1 e CL).

La regione Fc, glicosilata, è costituita da due domini CH2 e due domini CH3. Ciascuno di questi domini ha proprietà biologiche diverse. In particolare, i domini VH-VL sono in grado di riconoscere e legare in maniera specifica l'antigene; i domini CH1-CH2-CH3 sono coinvolti nei processi di citotossicità anticorpo dipendente (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC); i domini CH2-CH3 sono necessari per i processi di citotossicità legati all'attivazione del complemento da parte del complesso antigene-anticorpo (complement-dependent cytotoxicity, CDC).



Grazie a questa struttura tridimensionale, un singolo anticorpo può legare due molecole dello stesso antigene simultaneamente tramite le due regioni Fab (legame bivalente).

La regione Fc non è coinvolta nel riconoscimento dell'antigene, ma può svolgere funzioni diverse grazie alla sua capacità di interagire con recettori specifici, che sono localizzati sulla superficie delle membrane cellulari e che sono stati classificati in due tipi distinti, denominati Fc-Rn ed Fcγ-R (a sua volta rappresentato da tre sottotipi, designati come I, II e III).



Come ha spiegato **Roy Jefferis**, professore emerito della School of Immunity and Infection dell'Università di Birmingham, variazioni anche minime del processo di produzione possono portare ad alterazioni significative della struttura tridimensionale, a modificazioni post-traduzionali (che non dipendono dalla sequenza nucleotidica del gene) o a profili di glicosilazione differenti, che possono, a loro volta, influenzare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la stabilità del prodotto. In base a queste variazioni, un anticorpo monoclonale può avere fino a 108 forme possibili.

Tra le modifiche post-traduzionali che potrebbero inficiare la similarità tra un farmaco biologico di riferimento e il suo biosimilare, la principale è la glicosilazione, ovvero l'aggiunta di zuccheri alla struttura della proteina. È stato osservato, che il differente tipo di glicosilazione del dominio CH2 della regione FC di un anticorpo monoclonale (vedi Figura 1) può variare alcuni dei processi in cui sono coinvolti questi farmaci. Ad esempio, anticorpi privi del monosaccaride fucosio in corrispondenza di tale regione mostrano un processo di citotossicità anticorpo dipendente (ADCC) mediato dalle cellule NK aumentato di 100 volte. Altri studi hanno mostrato che la presenza di un galattosio terminale in corrispondenza del dominio CH2 aumenta i processi di citotossicità legati all'attivazione del complemento da parte del complesso antigene-anticorpo (CDC) di rituximab. Inoltre, è stato dimostrato che la presenza di acido sialico terminale in corrispondenza del dominio CH2 dell'anticorpo modula i meccanismi infiammatori, attraverso il recettore Fcγ-R IIB.

Le variazioni del processo di produzione dei farmaci biotecnologici, e quindi anche dei biosimilari, sono alla base delle differenze nei livelli di immunogenicità di questi prodotti, ovvero la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo. Queste molecole, infatti, vengono riconosciute come "non-self" dall'organismo del paziente e, quindi, possono essere neutralizzate nel loro effetto. L'immunogenicità può essere clinicamente insignificante, ma in alcuni casi può portare a conseguenze gravi. L'immunogenicità degli agenti biologici dipende da vari fattori, tra cui la qualità del composto (impurità, contaminanti), il processo di produzione, la durata del trattamento, la sede di somministrazione e il tipo di paziente (condizioni sistema immunitario, profilo genetico).

Secondo Jefferis, è necessaria la collaborazione tra le aziende biofarmaceutiche e le autorità regolatorie per costruire un base informativa comune e coerente e per sviluppare strategie di immunosoppressione concomitanti.

L'Ema permette alle aziende farmaceutiche di apportare alcune modifiche nel processo di produzione di farmaci biotecnologici a patto che queste non vadano a modificare le caratteristiche principali del prodotto.

Ad esempio, dal 2003 al 2013, l'anti-TNF adalimumab, ha subito 21 cambiamenti nel processo di produzione. Questi cambiamenti, tutti approvati dall'Ema, hanno avuto lo scopo di aumentare la robustezza del processo produttivo, implementare nuove tecniche e aumentare i siti e la scala di produzione del farmaco.

Nel processo di produzione di adalimumab non sono mai stati effettuati cambiamenti della linea cellulare, del terreno di coltura e dei processi di purificazione del farmaco. Uno studio che ha analizzato più di 540 lotti dell'anticorpo monoclonale non ha mostrato differenze statisticamente significative delle caratteristiche chimico-fisiche (strutturali) e quindi delle proprietà della molecola tra i vari lotti, dimostrando che la linea cellulare, il terreno di coltura e la purificazione del farmaco, rimasti invariati negli anni, sono gli step importanti del processo produttivo che, se modificati, possono alterare le caratteristiche strutturali del farmaco come glicosilazione e la carica elettrica della molecola, con le conseguenze che ne derivano.

Confronto fra i dossier per i medicinali generici e biosimilari in Europa		
Dossier	Generici	Biosimilari
Modulo 1 Informazioni amministrative	Completo	Completo
Modulo 2 Riassunti dei moduli successivi	Completo	Completo
Modulo 3 Qualità del prodotto	Completo	Completo + Esercizio di comparabilità*
Modulo 4 Relazioni non cliniche	Omesso / Referenze bibliografiche	Risultati delle prove precliniche + Esercizio di comparabilità*
Modulo 5 Relazione sugli studi clinici	Studio di bioequivalenza/ biowaiver	Risultati delle sperimentazioni cliniche + Esercizio di comparabilità*

*L'esercizio di comparabilità deve essere fatto con un medicinale di riferimento autorizzato in Europa

Oltre alle differenze strutturali e alle conseguenti modificazioni funzionali tra farmaci biotecnologici, e quindi anche tra biologici di riferimento e biosimilari, tra i temi di maggior dibattito sull'uso di questi ultimi è possibile includere l'estensione d'uso e la sostituibilità.

Secondo quanto riporta l'EMA, "nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni".

Secondo il parere di alcuni clinici, l'estensione d'uso dei biosimilari risulta inappropriata, ad esempio, secondo quanto riporta l'Aiom (**Associazione Italiana di Oncologia Medica**), "In oncologia, l'estensione d'uso dei biosimilari per altre indicazioni diverse da quelle indicate dal dossier registrativo potrebbe risultare inadeguata, specie per molecole quali gli anticorpi monoclonali. Ogni nuova indicazione terapeutica dovrebbe essere sottoposta ad iter registrativo specifico".

L'argomento della sostituibilità, che caratterizza il mondo dei farmaci equivalenti, rappresenta un aspetto importante anche per i medicinali biosimilari. In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le raccomandazioni emanate dall'EMA sull'immissione in commercio del medicinale non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato.



In Italia la posizione dell'AIFA, chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i medicinali biologici di riferimento e i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naive".

All'EULAR di Roma, **Paul Emery**, professore di reumatologia all'Università di Leeds, ha tenuto un'interessante relazione sull'argomento.

Secondo l'esperto, lo switch da un biologico a un altro e quindi anche da un farmaco originatore a un biosimilare, può essere effettuato solo per ragioni cliniche e quindi per motivi di efficacia e sicurezza. In letteratura esistono numerosi studi che hanno dimostrato che questo tipo di switch è sicuro ed efficace. Al contrario, non esistono dati sufficienti per stabilire se la sostituzione su basi non mediche, quindi per ragioni prettamente economiche, sia sicura ed efficace per i pazienti. Come riporta Emery, alcuni studi hanno dimostrato che lo switch di un anticorpo monoclonale per ragioni non mediche in pazienti ben controllati è associato a perdita della risposta e ad aumento della richiesta di assistenza sanitaria. Nello studio SWITCH, ad esempio, il passaggio da infliximab ad adalimumab, effettuato per ragioni non mediche, ha portato a un maggior incremento del dosaggio del biologico e a un maggior numero di interruzioni del trattamento, rispetto ai soggetti che hanno continuato la terapia con il primo farmaco.

Secondo l'esperto, lo switch tra due biosimilari è sconsigliabile. Bisogna considerare che l'esercizio di comparabilità viene effettuato tra biosimilare e il suo prodotto di riferimento e non tra biosimilari dello stesso prodotto di riferimento. Inoltre, switch ripetuti tra biosimilare e originator possono aumentare il rischio di immunogenicità, con potenziali effetti clinici negativi.

Come riporta Emery, a oggi i dati sulla sostituibilità nella pratica clinica sono limitati e non sufficienti per permettere una valutazione a lungo termine sui possibili eventi avversi dovuti allo switch. L'esperto ha concluso la sua relazione con alcune considerazioni etiche:

- La ricerca medico/scientifica su soggetti umani deve essere condotta solo se l'importanza dell'obiettivo supera gli eventuali rischi per i pazienti.
- Non si può considerare etico uno studio di switch in pazienti stabili dove non ci si aspetti alcun beneficio per i pazienti e in cui i rischi potrebbero essere aumentati.
- L'accesso a cure più convenienti non può essere considerata una motivazione sufficiente per condurre studi di switch.

Da quanto emerso dall'EULAR di Roma, i farmaci biosimilari rappresentano un tema sempre più dibattuto, all'ordine del giorno per tutto il mondo sanitario. Questi medicinali rappresentano sicuramente una risorsa per liberare energie a supporto di terapie ancora più innovative, ma devono essere usati con piena consapevolezza, criterio e con le necessarie attenzioni per il beneficio dei pazienti.

Ad oggi il bisogno di chiarezza su alcuni punti fondamentali, di cui si è parlato precedentemente, è ancora forte. L'auspicio è che l'aumentare dei dati di pratica clinica e di farmacovigilanza possa a sua volta aumentare la consapevolezza e la fiducia in questi farmaci da parte dei medici, e soprattutto dei pazienti. È necessario, inoltre, che clinici, pazienti, istituzioni e mondo delle industrie si riuniscano per la realizzazione di linee guida chiare e condivise, sull'uso di questi farmaci.

Elisa Spelta

ARTRITE REUMATOIDE E VITAMINA D

Sviluppato e validato nuovo questionario EULAR per valutazione status vitamina D e rischi legati a severità di malattia

D-PROq: questo l'acronimo di un questionario sviluppato e validato da EULAR che potrebbe fungere da strumento pratico per consentire al paziente di verificare, da solo, l'appartenenza ad un gruppo a rischio di complicanze cliniche a causa di condizioni di insufficienza/deficit di vitamina D e di stimare attività e severità di malattia. Il questionario, proposto e discusso come poster congressuale, è stato sviluppato con i dati raccolti in 13 nazioni europee e coordinato da ricercatori serbi e italiani, questi ultimi afferenti agli Spedali Civili di Brescia e al Dipartimento di Medicina Interna presso l'Università di Genova.

Abbiamo chiesto delucidazioni in merito allo studio presentato al professor Maurizio Cutolo, ordinario di Reumatologia all'Università di Genova, presidente in carica di EULAR e coautore del poster presentato al congresso

Professor Cutolo, prima di entrare nei dettagli dello studio, una domanda preliminare: perchè è necessario stimare lo status vitaminico D in pazienti affetti da artrite reumatoide?

Occorre innanzitutto premettere che la vitamina D è chiamata erroneamente vitamina, mentre in realtà è un vero e proprio ormone, sintetizzato dal nostro organismo.

È vero che l'assumiamo anche con i cibi, però l'80% del nostro fabbisogno di vitamina D è garantito mediante sintesi cutanea attivata dai raggi ultravioletti solari a partire dal colesterolo (precursore comune di tutti gli ormoni steroidei – glucorticoidi e ormoni sessuali). Il prodotto finale della fotosintesi cutanea è il calcitriolo, la forma biologicamente attiva della vitamina.

Come tutti gli ormoni steroidei, la vitamina D presenta recettori steroidei a localizzazione cellulare, per cui non deve meravigliare l'osservazione di sinergie d'azione tra gli ormoni sessuali, i GC e l'ormone D finale.

Dal momento che le malattie croniche - da quelle infiammatorie della prostata, dell'intestino, del rene e del polmone, fino, purtroppo, alla cronicità estrema che chiamiamo cancro - si caratterizzano per impoverimento di alcuni di questi ormoni che sono fondamentali per il mantenimento dello stato di salute dell'individuo, si impone, dunque, la necessità di valutare i livelli di vitamina D



Professor Maurizio Cutolo

come uno dei fattori molto importanti che permettono all'organismo di reagire e di difendersi dai vari insulti esterni – infettivi e infiammatori – preservando lo stato di salute.

La misurazione dei livelli di vitamina D in circolo è effettuata misurando i livelli di un precursore della vitamina D attiva, il 25(OH)D o idrossivitamina D nel siero. La valutazione del precursore in circolo è tipica anche degli altri ormoni in quanto anche questi ultimi sono soggetti a metabolizzazione nei tessuti bersaglio. Non solo: recenti scoperte hanno mostrato che la vitamina D, sintetizzata nella sua forma finale a livello del rene e del fegato, è in realtà prodotta anche a livello delle cellule del sistema immunitario, come i macrofagi, e in altri tipi cellulari. La conoscenza dei livelli del precursore in circolo della vitamina D, pertanto, può dare informazioni sulla presenza di quantità adeguate di ormone affinché le cellule possano essere in grado di trasformare il precursore in vitamina D attiva in presenza di condizioni patologiche (infezione, malattia immune, tumore).

Quali erano gli obiettivi dello studio e come è stato condotto?

Lo studio è stato supportato scientificamente ed economicamente dall'EULAR ed è nato dall'esigenza di verificare se la condizione di deficit vitaminico D – livelli nel siero di 25(OH)D < 10-20 ng/ml – potesse essere collegata a fattori legati allo stato di salute (o di malattia) del soggetto affetto da artrite reumatoide (ad esempio la facilità alle cadute, la debolezza muscolare, infatti la carenza di calcio – il calcio è importante anche per la contrazione muscolare oltre che per la salute dell'osso - la salute di unghie, pelle, capelli).

Lo studio ha coinvolto reumatologi e associazioni di pazienti di 13 nazioni europee, a diversa latitudine ed ha reclutato sia pazienti affetti da AR che controlli sani, potenzialmente caratterizzati da differenze nei livelli sierici di 25(OH)D, ed ha portato alla messa a punto del questionario D-PROq. Questo è uno strumento di autovalutazione a disposizione del paziente che dovrebbe consentirgli di verificare l'appartenenza ad un gruppo a rischio di complicanze cliniche a causa di condizioni di insufficienza/deficit di vitamina D e di stimare attività e severità di malattia.

Quali sono stati i risultati principali?

Dalla compilazione del questionario sono venuti fuori degli indicatori clinici che il paziente riconosce in se stesso e che sono legati a bassi livelli di vitamina D. È emerso, ad esempio, che in tutti i pazienti affetti da AR e reclutati nella survey esiste una correlazione tra bassi livelli di 25(OH)D e punteggio elevato DAS28 di attività di malattia.

Quali potrebbero essere le implicazioni future per il paziente e il clinico derivanti dall'utilizzazione di questo nuovo strumento di autovalutazione del rischio?

La seconda parte dello studio consisterà nel somministrare la vitamina D nei dosaggi opportuni a questi malati e valutare il miglioramento di questi sintomi nel corso della malattia.

Va tenuto presente, a tal riguardo, che esiste un ben noto sinergismo d'azione tra la vitamina D e il cortisone, per esempio. Tutti i medici sanno che, quando somministrano cortisone, devono somministrare anche della vitamina D e, possibilmente, del calcio, perchè molti eventi legati al malassorbimento di calcio, indotto da alte dosi di cortisone, possono essere alleviati dalla concomitante somministrazione di vitamina D che, da un lato, esplica azione immunosoppressiva, dall'altro migliora alcuni sintomi da deficit di vitamina D.

Lei ha parlato di 13 Paesi coinvolti nell'elaborazione del questionario, con l'intervento delle associazioni di pazienti dei singoli stati. Quale associazione italiana ha contribuito?

Lo studio ha visto la partecipazione di ANMAR come associazione di pazienti italiani. ANMAR rappresenta l'Italia in EULAR-PARE (People with Arthritis/Rheumatism in Europe), la Federazione Europea delle Associazioni dei Pazienti che fa parte di EULAR – European League Against Rheumatism.



I 13 Paesi si caratterizzano per un'esposizione solare molto differente. Si è tenuto conto di questo?

È stata fatta una correzione dei dati in base all'esposizione solare. Naturalmente, in Paesi come la Spagna (con un centro di reclutamento pazienti dislocato presso le Isole Canarie) erano stati documentati i livelli più elevati di vitamina D. Va ricordato, comunque, che, anche per minimizzare l'effetto confondente delle fluttuazioni di vitamina D in base all'esposizione solare, lo studio è stato effettuato d'inverno, quando le fluttuazioni sono ridotte. Inoltre i malati non erano sottoposti a supplementazione di vitamina D.

Nicola Casella

COME AUTODIAGNOSTICARE IL DEFICIT DI VITAMINA D

Si è tenuta nella penultima giornata di lavori del congresso EULAR la presentazione dettagliata dei risultati dello studio relativo alla messa a punto del questionario D-PROq, il cui rationale è stato anticipato nella nostra intervista con il professor **Maurizio Cutolo**, presidente EULAR e coautore del lavoro.

La presentazione dei risultati è stata tenuta dalla dr.ssa Vojinovic, coautrice dello studio, ricercatrice in forze presso l'Università di Nis (Serbia).

Prima di passare alla descrizione dei risultati, la dr.ssa Vojinovic ha ricordato come sia noto da tempo in letteratura che la condizione di deficit di vitamina D sia legata ad un incremento della severità di malattia e ad outcome peggiori e come i livelli sierici di idrossivitamina D [25(OH)D] non vengano sempre monitorati e che, quando lo sono, non riflettono necessariamente la concentrazione della forma biologicamente attiva nei tessuti.

“Specialmente nel corso dell'estate – ha ricordato la dr.ssa Vojinovic – ci si può trovare a misurare livelli accettabili di 25(OH)D ma, al contempo, essere di fronte a pazienti con severa insufficienza o deficit tissutale”. Di qui, dunque, la necessità di un questionario di autovalutazione ad uso del paziente per misurare i segni indicativi di deficit di vitamina D attiva.

Per validare il questionario, gli autori dello studio hanno raccolto i dati relativi a 625 pazienti affetti da AR (in maggioranza donne – n = 514), aventi un'età media di 55 anni, e 276 soggetti sani, incrociati in base all'età e al sesso, residenti in 13 Paesi europei. Tutti i soggetti reclutati nello studio sono stati sottoposti a misurazione dei livelli sierici di vitamina D e tutti hanno com-

pilato il nuovo questionario, noto con la sigla D-PROq. “D-PROq – ha spiegato la dr.ssa Vojinovic – raccoglie informazioni sulle variazioni osservate a livello della pelle, delle unghie e dei capelli, insieme a problemi muscolari, dolore osseo e articolare, astenia, problemi a carico del sistema nervoso, abitudini alimentari, svolgimento quotidiano attività fisiche, trattamenti farmacologici in corso, e supplementazione di vitamina D.”

Il questionario, sulla scorta di queste informazioni, permette di calcolare un Global Risk Score, risultante dalla somma dell'Habitus Risk Score e del Symptoms Risk Score, che è un valore numerico che misura la condizione di deficit vitaminico.

I ricercatori hanno raccolto i dati relativi ad alcune misure standard di outcome, quali il punteggio DAS28 di attività di malattia, quello riportato nel questionario HAQ (sullo stato funzionale del paziente affetto da AR) e il punteggio RAID (RA Impact of Disease) relativo alla severità di malattia. In questo modo, sono stati in grado di documentare l'esistenza di una forte correlazione tra il rischio calcolato di deficit vitaminico nel questionario D-PROq e i livelli sierici di vitamina D misurati nei pazienti con AR.



In particolare, è stato osservato che la severità della condizione di deficit vitaminico, stimata dal D-PROq, correlava bene anche con l'attività e la severità di malattia misurate dai punteggi DAS28 ($P < 0,001$), RAID ($P = 0,03$) e HAQ ($P < 0,01$).

Le implicazioni future dello studio sono molto intriganti – ha commentato la dr.ssa Vojinovic – in quanto fanno intravedere la possibilità per il paziente che scopre di essere a rischio elevato di ipovitaminosi D di porvi rimedio cambiando in modo opportuno le abitudini alimentari, quelle relative all'esposizione solare fino alla possibilità di ricorrere, eventualmente, alla supplementazione vitaminica.”

UNA VITA DIMEZZATA DAL DOLORE, LO DICE IL PROGETTO REUMAVENETO



Il dolore peggiora la qualità di vita dei pazienti reumatici nonostante l'efficacia delle cure e l'abnegazione dei medici. A soffrirne sono i malati di fibromialgia e osteoartrosi lombare, senza contare che uno su tre di tutti i pazienti deve far i conti con almeno due malattie reumatiche.

A ciò si aggiunge una diagnosi tardiva, quasi due anni, e la necessità di aver assicurati almeno 30 minuti per la prima visita, mentre spesso il tempo a disposizione è minore.

Un aiuto valido è rappresentato dall'assistenza di un'infermiera, che permette di aumentare del 17% le prestazioni. Infine va tenuto presente che il reumatologo si trova a dover gestire oltre 120 malattie diverse, un compito particolarmente complesso.

Sono i dati salienti dello studio epidemiologico 'Progetto ReumaVeneto', realizzato sotto l'egida di **A.I.S.F.** (Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica) e in collaborazione con **A.Ma.R.V.** (Associazione dei Malati Reumatici del Veneto) e **ANMAR** (Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus), i cui risultati sono stati oggetto di confronto tra specialisti italiani e quelli provenienti da tutto il mondo in occasione del congresso europeo di reumatologia EULAR.

Lo studio è un primo esempio della collaborazione tra le diverse associazioni pazienti, in questo caso ANMAR e AISF, all'interno del progetto 'Malati reumatici in rete', che coinvolge ben 18 associazioni italiane.

I risultati dell'indagine

L'indagine epidemiologica che ha coinvolto 1157 pazienti dimostra, tra gli altri dati, come il dolore percepito, una delle conseguenze della malattia con maggior impatto sulla qualità di vita, sia significativo. Su una scala da 0 a 100 (modello di misurazione VAS), infatti, i malati dichiarano di soffrire in media con una intensità intorno a 45 ma con punte che arrivano a 71 per la fibromialgia, 64 per l'osteoartrosi lombare e 53 per la spondiloartrite sieronegativa, ovvero una qualità di vita "dimezzata" a causa del dolore, seguono poi i pazienti con artrosi periferica (48), artrite psoriasica (44) e artrite reumatoide (41).

Quindi sebbene dai dati emerga la soddisfazione dei pazienti verso le cure e una forte fidelizzazione al loro centro territoriale di riferimento, e questo dimostra fiducia verso i medici e il loro operato, ancora molto va fatto. «Grazie all'assistenza sanitaria la malattia reumatica è sotto controllo, ma non lo è il dolore - commenta il dr. **Giannantonio Cassisi**, coordinatore del progetto e segretario del CROI - Quando visitiamo i pazienti per la prima volta hanno un'intensità media di dolore intorno a 50 su una scala che arriva a 100. Tuttavia l'intervento medico la riduce poco, di meno del 20%, per cui si resta sempre sopra a 40. Significa che noi medici curiamo bene i nostri malati ma loro continuano a provare dolore. È un aspetto da risolvere. I dati raccolti riguardano la Regione Veneto, ma rispecchiano la situazione nazionale e potrebbero contribuire a una corretta programmazione dei servizi, nonché a una più efficace riorganizzazione delle reti reumatologiche italiane».

Per **Renato Giannelli**, presidente ANMAR «dobbiamo chiedere a medici e a istituzioni, anche in risposta alla legge contro il dolore, di essere più sensibili a questa problematica. Il congresso di Roma, che vede protagoniste ANMAR e tutto il relativo network delle Associazioni pazienti regionali, sarà l'occasione per fare tesoro delle nuove conoscenze, al fine di indentificare obiettivi comuni e strategie condivise per il miglioramento della qualità di vita dei malati reumatici».

Dall'indagine emergono anche altri dati che incidono sulla qualità di vita dei pazienti. La celerità della diagnosi è elemento indispensabile, in quanto permette di intraprendere subito la terapia e questo è essenziale per metter 'sotto controllo' la malattia. Tuttavia, anche in una regione nel complesso virtuosa come il Veneto, pesano ritardi nelle diagnosi e lunghe liste d'attesa: sono stati persi in media ben 20 mesi prima di riconoscere la malattia, inoltre il ritardo medio per la prima visita è di 2 mesi (addirittura fino a 4 in alcuni centri), e di altri 60 giorni viene posticipata la data prevista per i controlli.

Progetto Reumaveneto: dati epidemiologici

Numero di pazienti studiati	1157
Età media	62 anni
Maschi	274 (23,68%)
Femmine	883 (76,32%)
Durata di malattia dall'inizio dei sintomi	75,82 mesi
Durata di malattia dalla diagnosi	55,84 mesi
Ritardo medio della diagnosi	19,98 mesi
Durata media di una prima visita	30,2 minuti
Durata media di un controllo/altra prestazione	25,4 minuti
VAS dolore media (0-100)	44,3
VAS dolore alla prima visita (0-100)	49,31
VAS dolore ai controlli (0-100)	42,23
Soddisfazione per la terapia prima di giungere al centro (1-5)	2,67 (114 pz)
Soddisfazione per la terapia nei pazienti a controllo (1-5)	3,52 (852 pz)
Pazienti che presentano almeno due malattie reumatiche	425 (36,75%)

Progetto Reumaveneto: Malattie riscontrate nei pazienti studiati in % (comprese le co-morbidity)

Artriti e spondilartriti	612	53,2
Artrosi	447	38,6
Reumatismi extra-articolari (fibromialgia, sdr. miofasciale, tendiniti, bursiti, neuropatie periferiche)	184	15,9
Connettiviti sistemiche	143	12,3
Osteoporosi	130	11,2

Un altro problema è rappresentato dalla necessità da parte dei medici di un maggior tempo da dedicare alle visite. Il Progetto ReumaVeneto ha dimostrato che in 23 centri i reumatologi hanno bisogno di 33 minuti in media per la prima visita, e non possono avere meno di 25 minuti per i controlli. «Una prima visita di 20 minuti e un controllo in 15 va a chiaro discapito della salute del paziente e pure del medico, che rischia di sbagliare la diagnosi o la terapia», sottolinea il dr Cassisi. Il reumatologo si trova a dover gestire oltre 120 malattie diverse, un compito particolarmente complesso. In particolare, le patologie reumatologiche più presenti nei pazienti partecipanti allo studio sono state artriti e spondiloartriti (nel 53%), artrosi (38%), reumatismi extrarticolari (16%), connettiviti sistemiche (12%), osteoporosi (12%).

Infine, ma non certo ultima per importanza, l'attenzione che deve aumentare al riconoscimento dell'invalidità per malattia reumatica. Solo il 14% dei malati ne è titolare a vario titolo, un valore molto basso. «Le commissioni per l'invalidità civile devono aumentare la loro attenzione nei confronti delle malattie reumatiche, poiché non tutte hanno adesso accesso all'esenzione, mentre bisognerebbe valutare l'estensione di tale diritto», conclude Giannelli.

LES: IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

All'EULAR presentate due indagini, europea e italiana.

Quale è la percezione, da parte del medico curante, del dolore lamentato dal paziente con LES che ha di fronte? Quali sono i bisogni insoddisfatti del paziente con LES?

A queste due domande hanno risposto, in primo luogo, i risultati di una ricerca resa nota nel corso delle sessioni del congresso EULAR e, al contempo, la divulgazione in quella sede dei risultati di una survey tutta italiana, condotta in primavera dal gruppo LES italiano onlus, dalla quale sono emerse indicazioni "sul campo" relative all'impatto della malattia sulla qualità di vita da parte delle persone che ne sono affette.

Indagine europea

La prima indagine, condotta online, è stata condotta su 907 persone residenti negli Usa, in Canada, Francia, Germania, Italia e Brasile dall'Istituto di ricerca GFK. Sono stati intervistati 315 pazienti con Lupus eritematoso sistemico, 251 persone che vivono al loro fianco e 305 medici.

I risultati hanno dimostrato che i pazienti (351) hanno difficoltà a descrivere i sintomi al loro medico e tendono a sottostimare l'impatto del Lupus sulle loro vite. La severità è l'elemento chiave per riferire la maggioranza dei sintomi, tuttavia molti dei problemi più severi vengono sottostimati. Infatti, i sintomi muscolari e l'astenia sono tra i sintomi maggiormente riferiti dai pazienti, sebbene siano elencati dai medici tra i 10 sintomi maggiormente sottostimati.

Osteoporosi, glaucoma e problemi correlati al sistema nervoso (come confusione, difficoltà di memoria, ansia e depressione), invece, vengono sottostimati dai pazienti nonostante il loro livello di severità.

La ricerca mostra che i pazienti non riferiscono correttamente l'impatto negativo della malattia sulle attività lavorative quando parlano ai medici in confronto alle esperienze che riportano a chi li assiste.

L'intera ricerca mostra, infine, come i pazienti richiedano un maggior supporto da medici e caregivers. Addirittura la maggior parte dei malati concorda con l'affermazione che la famiglia e gli amici pensino che potrebbero fare di più di quanto fanno.



Augusta Canzona

GUARDA L'INTERVISTA

Indagine italiana

Dello stesso tenore i risultati della survey online italiana condotta ad aprile dal gruppo LES italiano onlus, per testare lo stato dell'arte della quotidianità delle persone malate e i loro bisogni primari.

L'entusiasmo relativo alla partecipazione all'iniziativa è stato sottolineato ai nostri microfoni da **Augusta Canzona**, presidente dell'associazione: "L'indagine, della durata di un mese, condotta online tramite link al nostro sito e pubblicizzata anche sulla pagine Facebook della nostra associazione e mediante inoltre e-mail ai nostri associati, è stata motivo per noi di grande soddisfazione per l'adesione record di partecipanti (551 persone) in un tempo tutto sommato ristretto."

Il campione di persone intervistate era costituito nel 95% dei casi da donne, di età compresa tra i 14 e gli 82 anni, con una media di 33 anni circa: il 19% ne aveva meno di 34, 61% tra 34 e 64, 20% oltre 64. Riguardo alla regione di appartenenza, la maggioranza abitava in Lombardia, seguita da Lazio, Piemonte, Sicilia, Liguria, Emilia-Romagna e Veneto. L'età alla diagnosi era in media di circa 29 anni, ma ci sono state segnalazioni anche di diagnosi precocissime, avvenute a 3-4 anni di età e diagno-



si estremamente tardive, oltre i 60 anni: l'84% è stato diagnosticato in un'età compresa tra i 18 e i 42 anni.

Nel riassumere i risultati principali della survey, la dr.ssa Canzona ha sottolineato ai nostri microfoni il dato relativo al tempo intercorso tra i primi sintomi e la diagnosi accertata di LES: "Cumulativamente - afferma la dr.ssa Canzona - dalla survey è emerso che, nel 72% dei casi, la diagnosi è stata effettuata entro due anni. Nel campione si rivela un 17% di malati che è stato diagnosticato dopo 20 anni dai primi sintomi. Questi dati, se da una parte confortano, perché segnalano nell'ultimo decennio una maggior accuratezza e tempestività nel riconoscere la malattia, dall'altro evidenziano come siano ancora troppi i casi di pazienti con una storia di malattia molto lunga ma un tardivo riconoscimento della stessa."

La dimensione del dolore nel LES è stata esplorata attraverso più domande. Sono il dolore osteoarticolare e le difficoltà nella gestione quotidiana della malattia le maggiori problematiche dei pazienti con lupus. "Il dolore osteoarticolare è il più rappresentato (83%) - ha ricordato la dr.ssa Canzona. - Dai risultati ottenuti si può affermare che il dolore agli arti e in particolare alle mani e ai piedi appare il più rappresentato, con la massima frequenza delle risposte in una mappa di localizzazione del dolore che includeva tutto il corpo."

Malgrado ciò, soltanto il 54% utilizza, più o meno frequentemente, farmaci per il controllo del dolore. Molti medici sarebbero poco inclini a soddisfare la richiesta dei pazienti di prendere in considerazione l'impatto del loro dolore osteo-articolare. Se più dell'80% dei pazienti dichiara di soffrire di dolori da quando ha il LES, questo potrebbe essere un dato che invita a considerare sottovalutata la componente del dolore cronico nel Lupus.

È comprensibile quindi che tra le principali difficoltà nella gestione quotidiana della malattia vi sia la componente 'paralizzante', sicuramente inabilitante, di crisi dolorose più o meno frequenti e pesanti.

L'impatto sicuramente più forte è sulla vita lavorativa. Il frequente mancato riconoscimento di invalidità, del diritto alla legge 104 per riuscire a curarsi adeguatamente, il pregiudizio sociale ancora vivo verso una malattia giudicata come "immaginaria", e la necessità, percepita con angoscia, di mantenere il più possibile una condizione di efficienza, fanno sì che il livello di stress aggiuntivo si mantenga elevatissimo, contribuendo a peggiorare le condizioni cliniche. A tal riguardo la dr.ssa Cantona ha ricordato come molte pazienti (quasi il 46%) siano state costrette a cambiare posto di lavoro in quanto non più in grado di sostenere lavori pesanti o stressanti.

Altro elemento rilevante emerso dalla survey, inoltre, in merito ai bisogni insoddisfatti, è stato quello della richiesta di sostegno psicologico, magari all'interno dell'equipe di caregiver presso i quali è in cura il paziente.

Nel commentare i risultati, la dr.ssa Canzona ha sottolineato come "...Al di là dei fattori organizzativi, dell'esistenza di percorsi e centri di cura più consoni, risalta dalle risposte raccolte quanto sia importante l'ascolto accordato al paziente da parte del curante".

Non c'è migliore esperto della malattia del malato stesso: questa constatazione proviene dai migliori contributi scientifici di analisi della relazione clinica. Nella medicina moderna il rapporto tra medico e paziente è da considerare più opportunamente come una interrelazione a due vie nella quale medico e paziente contribuiscono in pari misura ad esplorare insieme le possibilità di trattamento - anche al di là dei protocolli Evidence Based.

Lo studio, dopo rielaborazione dei risultati, verrà pubblicato prossimamente sul sito dell'associazione (<http://www.lupus-italy.org/>) e sulla rivista Icaro ad essa associata.



LUPUS, NUOVE RACCOMANDAZIONI EULAR PER LA DONNA IN GRAVIDANZA

Alla sedicesima edizione del congresso della European League Against Rheumatism (EULAR), a Roma, sono state presentate le nuove raccomandazioni della società europea sulla gestione delle donne con lupus in età fertile. Ne abbiamo parlato una delle massime esperte della materia, la professoressa **Angela Tincani** direttrice dell'Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia e dell'Università di Brescia.

Quali sono i punti principali di queste nuove raccomandazioni?

Queste raccomandazioni sono frutto di un lavoro durato circa un anno, per il quale si sono raccolti sotto l'ombrello dell'EULAR 25 esperti di 13 nazioni europee, incaricati di discutere e definire le indicazioni di cui il reumatologo deve tener conto per la gestione di una paziente con lupus in età fertile. Tra i temi affrontati ci sono la pianificazione familiare, la contraccezione, la pianificazione e la gestione della gravidanza qualora la paziente desideri avere figli, ma non mancano indicazioni anche su altri temi inerenti la salute della donna affetta da lupus, tra cui la procreazione medicalmente assistita e la gestione della paziente in menopausa.

Cosa s'intende, esattamente, quando si parla di pianificazione familiare nel documento?

Lo specialista, quando fa diagnosi di lupus in una paziente, deve considerare che ha di fronte una donna, prima che un'ammalata; donna che potrebbe avere il desiderio di crearsi una famiglia e avere dei figli. Oppure, al contrario, davanti a una paziente che deve assumere farmaci che non consentono la gravidanza, ma ha un partner con il quale ha rapporti sessuali, il reumatologo deve essere in grado di fornirle indicazioni sulle possibilità di contraccezione.

Quali sono i tipi di contraccettivi più consigliabili per le donne affette da lupus?

Come raccomandato anche dall'Organizzazione mondiale della sanità, il metodo contraccettivo che certamente si può offrire a tutte le donne con lupus è la spirale. La spirale non medicata è un metodo molto sicuro, il più sicuro per tutti i tipi di pazienti con lupus. Naturalmente, però, la malattia lupica è diversa da caso a caso. Ci sono pazienti, per esempio, che possono prendere un normale contraccettivo orale, come una qualunque donna sana, perché sono casi bilanciati, senza particolari fattori di rischio, per esempio di eventi trombotici. Ce ne sono altre, invece, che richiedono più cautele. Nelle nuove raccomandazioni dell'EULAR vengono fornite indicazioni dettagliate al riguardo, anche considerando le diverse tipologie di pazienti che lo specialista può trovarsi a gestire.



Professoressa Angela Tincani

GUARDA L'INTERVISTA

All'opposto, che fare con una paziente con lupus che desidera avere un figlio?

Prima di tutto, bisogna metterla nelle condizioni di averlo. Lo specialista deve, quindi, entrare nell'ottica, quando possibile, di non far prendere farmaci pericolosi alla paziente; inoltre, deve spiegarle che la gravidanza andrà certamente meglio se la malattia materna è in remissione, ed è quindi opportuno scegliere il periodo giusto, stando però anche attenti a non posticipare troppo. Se si rimanda troppo la gravidanza, perché si pensa che la donna, per esempio, non stia ancora abbastanza bene, o debba ancora usare un dato farmaco, si rischia di arrivare a darle il via libera quando, ahimè, l'età fertile non è più 'così fertile'. Verso i 40 anni, come tutti sappiamo, diventa più difficile avere figli per qualsiasi donna, e naturalmente, anche per una affetta da lupus; pertanto, pianificare una gravidanza a questa età finisce per comportare altre difficoltà.

Le nuove indicazioni dell'EULAR, ci diceva, affrontano anche il tema della procreazione medicalmente assistita. È possibile in queste donne?

È possibile, ma non sempre; dipende da caso a

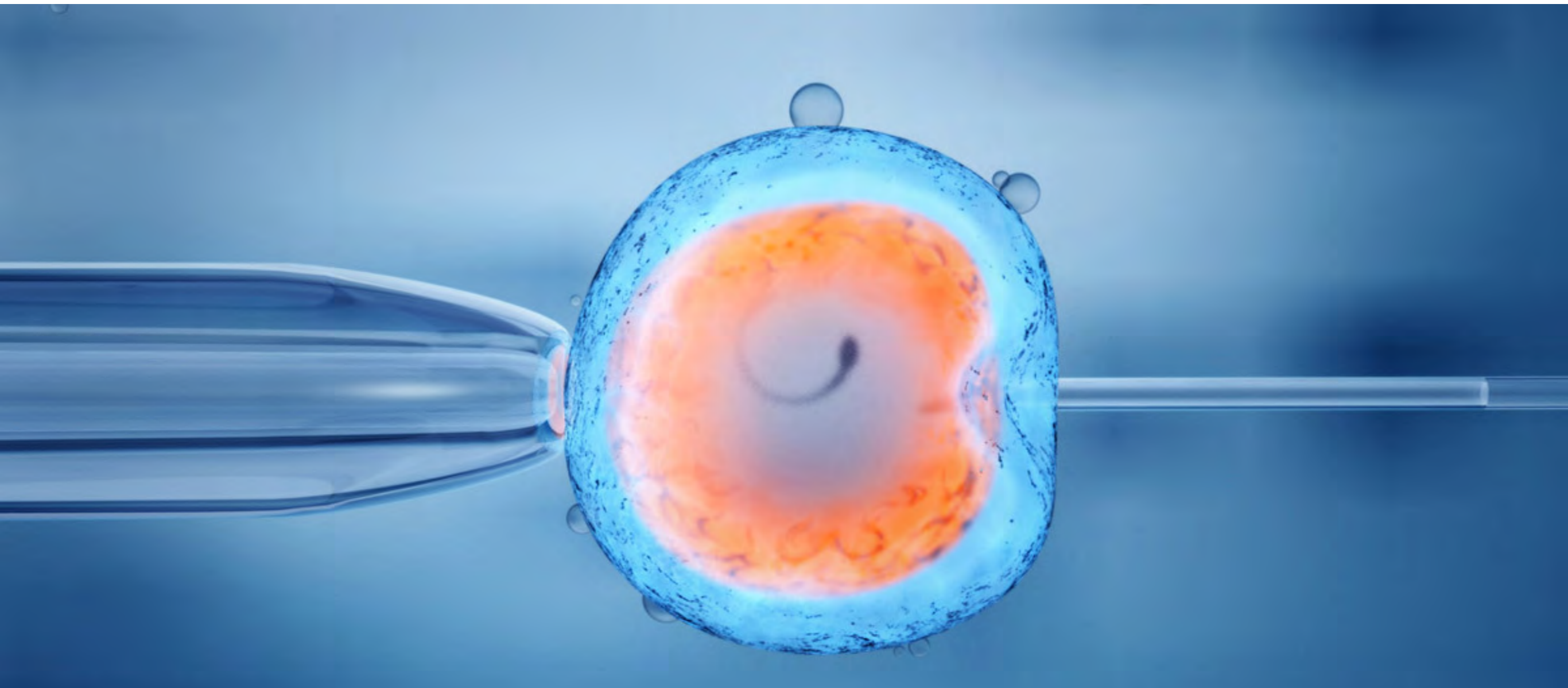


caso. In ognuno, il rischio va pesato in base al tipo e al fenotipo della malattia. Alcune donne possono affrontare questa procedura senza troppi problemi, ma naturalmente vanno seguite in maniera particolare, in altre, purtroppo, la si deve sconsigliare, in altre ancora si può fare, ma con specifiche precauzioni.

Che consigli si sente di dare alle donne con lupus che vogliono tentare la fecondazione assistita?

Rivolgersi al loro specialista di riferimento e non aver paura di tirar fuori l'argomento, al quale, a volte, il medico non fa cenno per ragioni di tempo o perché ha in mente, come priorità, far star bene la paziente. La questione è senz'altro molto delicata; tuttavia, oggi esistono diversi protocolli per la stimolazione ormonale e nel documento dell'EULAR si dice chiaramente che andrebbero utilizzati protocolli particolari, definiti 'friendly', non così aggressivi come quelli impiegati nelle donne normali. Durante il periodo della stimolazione ormonale,

poi, la donna deve essere protetta con qualche farmaco, diverso a seconda del tipo di paziente. Per esempio, una paziente lupica che ha tendenza alla trombosi - questo di solito è il problema - durante quel periodo va trattata con farmaci anticoagulanti, in pratica l'eparina.



NUOVE LINEE GUIDA EULAR SULLA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON LUPUS

Lupus e gravidanza: si può fare. Anche le donne colpite da questa malattia autoimmune che vogliono un figlio, infatti, possono averlo, seppure con alcuni accorgimenti e cautele.

Da oggi, poi, i reumatologi hanno a disposizione uno strumento in più per gestire le loro pazienti con lupus che vogliono diventare mamme e per consigliarle al meglio. In occasione del congresso della European League Against Rheumatism EULAR, difatti, sono state presentate le nuove raccomandazioni della società europea per la gestione della gravidanza, ma non solo, nelle donne affette da lupus eritematoso sistemico e da sindrome antifosfolipidi.

Nel documento, messo a punto nel giro di un anno da una task force internazionale di 25 esperti, si forniscono indicazioni chiare anche su altri temi chiave legati alla salute della donna, quali pianificazione familiare, riproduzione assistita, menopausa e screening dei tumori.

“Lupus e sindrome antifosfolipidi sono due malattie spiccatamente ‘al femminile’: infatti, colpiscono soprattutto le donne, esordendo in genere nel pieno dell’età fertile, e comportano una riduzione della fertilità e un maggior rischio di complicanze durante la gravidanza, tra cui preeclampsia e parto pretermi-

ne” ha detto **Laura Andreoli**, dell’Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica dell’Università degli Studi di Brescia, presentando le nuove linee guida.

La sindrome antifosfolipidi può provocare coaguli, esponendo la paziente al rischio di trombosi arteriosa o trombosi venosa profonda e di complicanze della gravidanza, tra cui preeclampsia, riduzione della crescita fetale e perdita del feto.

Il lupus ha una prevalenza 10 volte superiore nelle donne rispetto agli uomini e spesso esordisce quando la paziente ha tra 20 e i 30 anni.

“Le donne spesso si sviluppano queste due condizioni prima di aver avuto la possibilità di avere figli o di completare la famiglia” ha osservato Andreoli. “Per gestire al meglio le loro pazienti, i reumatologi devono essere in grado di adottare misure idonee per ridurre tali rischi fin dall’esordio della malattia e durante la gravidanza”.

Ma perché queste nuove linee guida? “Attualmente, la maggior parte delle decisioni relative a gravidanza, contraccezione e fecondazione assistita nelle





donne affette da lupus o sindrome antifosfolipidi sono prese in pochi centri di terzo livello. Tuttavia, è sempre più sentita da parte degli specialisti coinvolti nella cura di queste pazienti la necessità di raccomandazioni a cui poter fare riferimento per intervenire in maniera corretta e tempestiva nell'affrontare queste problematiche” ha spiegato la reumatologa.

L'optimum, ha proseguito Andreoli, sarebbe chiedere subito alle donne con lupus o sindrome antifosfolipidi, già al momento della diagnosi, se vogliono avere figli. Ogni specialista dovrebbe quindi essere in grado di dare alle pazienti le prime informazioni sull'argomento, che potrebbero poi essere approfondite in centri più specializzati, qualora fosse necessario.

Da qui il senso delle indicazioni targate EULAR, seguendo le quali gli specialisti dovrebbero poter informare le pazienti su tanti temi, tra cui i rischi collegati a una gravidanza sia per la madre che per il bambino, ma anche le possibili complicanze della malattia nel periodo post-partum e possibili difficoltà fisiche nella genitorialità.

In particolare la task force consiglia, di fronte a pazienti che stanno pianificando una gravidanza, di sottoporle, innanzitutto, a una **stratificazione del rischio** che tenga conto dell'attività della malattia (lupus attivo/in fase di riacutizzazione, storia di nefrite lupica o eventi vascolari/trombotici), del profilo sierologico (C3/C4, anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e anticorpi antifosfolipidi), dell'eventuale presenza di ipertensione e di quali farmaci assume la donna (facendo particolare attenzione a idrossiclorochina e terapie antiaggreganti/anticoagulanti).

Sul fronte della pianificazione familiare, gli esperti dell'EULAR spiegano che le donne con lupus e sindrome antifosfolipidi possono avvalersi di **metodi contraccettivi**, da scegliere in base al grado di attività della malattia e al rischio trombotico della singola paziente.

“Come anche raccomandato dall'Organizzazione mondiale della sanità, il contraccettivo proponibile a tutte le donne con lupus è la spirale, che è sicuramente il metodo più sicuro per tutti i tipi di pazienti affette dalla malattia” spiega **Angela Tincani**, direttrice dell'Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica dell'Università di Brescia, nonché coordinatrice della task force che ha redatto il documento.

“Le donne ben bilanciate, senza particolari fattori di rischio, per esempio di eventi trombotici, possono anche prendere un normale contraccettivo orale, come qualunque donna sana. Altre, invece, richiedono più cautele” aggiunge l'esperta.

Nelle donne che devono essere trattate con agenti alchilanti, indicano poi le linee guida, bisognerebbe prima considerare la possibilità di sottoporle a trattamenti per la **preservazione della fertilità**, specialmente quello con analoghi del GnRH.

Quanto alle tecniche di **riproduzione assistita**, il documento spiega che in queste donne sembrano avere un'efficacia comparabile a quella della popolazione generale femminile e possono ricorrervi con sicurezza le pazienti che si trovano in una fase di stabilità o inattività della malattia, nelle quali, però, si devono mettere in atto misure preventive per limitare il rischio di riacutizzazioni e/o di trombosi. In particolare, raccomanda la task force, le donne positive agli anticorpi antifosfolipidi o con una sindrome antifosfolipidi dovrebbero fare una terapia anticoagulante appropriata e/o assumere aspirina a basso dosaggio.

“Al giorno d’oggi esistono diversi protocolli per la stimolazione ormonale e il documento dell’EULAR specifica con chiarezza che nelle pazienti lupiche o con sindrome antifosfolipidi andrebbero utilizzati protocolli particolari, definiti ‘friendly’, non così aggressivi come quelli impiegati nelle donne normali” spiega Tincani. “Durante il periodo della stimolazione ormonale, poi, la donna va protetta con qualche farmaco, diverso da caso a caso. Per esempio, una paziente lupica con tendenza alla trombosi, che è il problema più frequente, in quella fase va trattata con farmaci anticoagulanti come l’eparina”.

Per monitorare gli eventi avversi di natura ostetrica, oltre che per gestire eventuali **riacutizzazioni della malattia durante la gravidanza**, indicano le linee guida, è utile monitorare l’attività della malattia, i marcatori sierologici e i parametri di funzionalità renale, che durante la gravidanza possono, in queste donne, andare incontro a un peggioramento.

Per quanto riguarda il **monitoraggio del feto**, invece, secondo gli esperti dell’EULAR dovrebbe essere eseguito in modo simile a quello di una gravidanza ad alto rischio e dovrebbe includere un ecoDoppler, soprattutto dopo 24-28 settimane di gestazione, per evidenziare un’eventuale insufficienza placentare; inoltre, è indicata l’ecocardiografia fetale nelle sospette disritmie fetali, soprattutto quando le future mamme sono positive agli anti-Ro e/o agli anti-La.

Qualora durante la gestazione si abbia una **riacutizzazione della malattia**, i farmaci che si possono usare per trattarla sono idrossiclorochina, glucocorticoidi, azatioprina, ciclosporina-A, tacrolimus e immunoglobuline endovena.

Le nuove raccomandazioni affrontano anche il tema della gestione della donna con lupus in menopausa. In presenza di sintomi vasomotori gravi, dicono, la paziente può far ricorso a una terapia ormonale sostitutiva, posto che sia in una fase della malattia stabile o inattiva e sia negativa agli anticorpi antifosfolipidi. In caso di attività elevata della malattia, invece, la terapia ormonale è in genere controindicata.

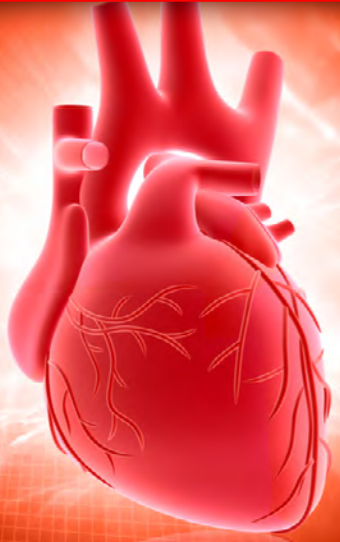
Quanto allo **screening delle neoplasie**, le nuove linee guida affermano che ve eseguito in queste donne in modo simile a quel che si fa nel resto della popolazione, prestando particolare attenzione, tuttavia, alle lesioni premaligne cervicali se la paziente è stata esposta a farmaci immunosoppressori. Inoltre, nelle donne in uno stadio di stabilità o inattività della malattia, si dovrebbe prendere in considerazione l’immunizzazione contro il papilloma virus umano (HPV) esattamente come nella popolazione generale.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

L. Andreoli¹, et al. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy, and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. EULAR 2015; abstract OP0086. <https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=255234>

AR ALL'ESORDIO, IL DANNO CARDIOVASCOLARE È GIÀ PRESENTE



vazioni suggeriscono la possibilità che i pazienti possano sviluppare precocemente cardiomiopatia e andare incontro con maggiore probabilità a comorbidità CV e a morte per cause CV sin dal momento della diagnosi di AR (1).

La cardiomiopatia è una condizione clinica seria, causa principale di ospedalizzazione a livello globale (2). I pazienti con AR mostrano un eccesso di rischio di insufficienza cardiaca e mortalità associata rispetto alla popolazione generale (3).

Studi precedenti di cardiologia, condotti in pazienti con AR conclamata hanno dimostrato l'esistenza di alterazioni a carico del ventricolo sinistro, associate con lo sviluppo di insufficienza cardiaca e morbidità e mortalità CV (4).

Questo studio è il primo ad aver fatto ricorso alla risonanza magnetica cardiaca per identificare la presenza di alterazioni della funzione miocardica e vascolare in pazienti con AR all'esordio che erano naive al trattamento farmacologico.

“Abbiamo osservato che, anche in pazienti con AR all'esordio, sono evidenti alterazioni rilevanti che suggeriscono la presenza di cardiomiopatia, comprendenti una riduzione della funzione vascolare e dei volumi ventricolari e una tendenza a variazioni della geometria del ventricolo sinistro – ha affermato la dr.ssa Maya Buch dell'istituto di medicina Reumatologica e Muscoloscheletrica presso l'università di Leeds (UK)”.

“Saranno necessari, ora, nuovi studi per chiarire la storia naturale delle alterazioni osservate, le loro implicazioni cliniche e, soprattutto, le loro ripercussioni allo scopo di modificare gli outcome CV con un trattamento farmacologico per l'AR efficace – ha aggiunto la dr.ssa Buch a conclusione del suo intervento”.

I risultati di uno studio presentato nel corso del congresso EULAR hanno dimostrato, per la prima volta, che i pazienti con Artrite reumatoide (AR) all'esordio, naive al trattamento farmacologico, mostrano alterazioni a livello del miocardio e del sistema vascolare sin dai primi stadi di malattia. Queste osser-

Le linee guida EULAR attualmente in vigore raccomandano il coinvolgimento di uno specialista in cardiologia nella gestione del rischio CV dei pazienti con AR, nonché il ricorso ad una strategia farmacologica aggressiva, volta a sopprimere il processo infiammatorio sotteso all'AR, mediante l'impiego di uno o più DMARD (5).

Dettagli dello studio

Sono stati reclutati nello studio 66 pazienti con AR all'esordio, naive al trattamento farmacologico, che soddisfacevano i criteri ACR/EULAR per la diagnosi di AR e non avevano mai sofferto di malattia CV. Questo sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca. Tutti i pazienti reclutati nello studio avevano manifestato i sintomi di AR da meno di un anno, erano naive al trattamento con DMARD e presentavano un punteggio DAS28 di attività di malattia pari, almeno, a 3,2. I dati relativi a questi pazienti sono stati incrociati con quelli relativi a 30 soggetti sani in base all'età, al sesso e ai valori pressori al fine di fare dei confronti.

La rigidità aortica è considerata un predittore indipendente di mortalità CV ed è stata misurata tramite valutazione della distensione dell'aorta, ovvero l'abilità dell'arteria di espandersi.

I risultati dello studio hanno mostrato che la distensione aortica era ridotta in modo significativo nei pazienti con AR all'esordio rispetto ai controlli sani ($P = 0,001$), insieme ad altre misure di rigidità arteriosa che hanno documentato risultati analoghi.

Inoltre, lo studio ha mostrato che i volumi ventricolari sinistro e destro telesistolici e telediastolici erano tutti significativamente ridotti nei pazienti con AR all'esordio rispetto ai controlli sani.

Bibliografia

1. Erhayem B et al., *Treatment naïve, early Rheumatoid Arthritis patients demonstrate vascular and myocardial abnormalities on cardiac MRI. EULAR 2015 ; Rome: Abstract OP0163*
2. Bruno PH. *Cardiomyopathies: causes, effects and treatment. 2013. Nova Biomedical*
3. Nicola PJ et al., *The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. Arthritis Rheum. 2005; 52: 412-20.*
4. Myasoedova E et al., *Brief Report: Rheumatoid Arthritis Is Associated With Left Ventricular Concentric Remodeling: Results of a Population-Based Cross-Sectional Study Arthritis Rheum. 2013; 65(7):1713-1718*
5. Peters MJ et al., *EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69:325-31*

Nel corso di una sessione dedicata alla gestione delle varie comorbidity associate alle malattie reumatiche infiammatorie croniche, sono state fatte alcune importanti anticipazioni relative all'update delle raccomandazioni per la gestione di quelle CV, di prossima implementazione sul sito EULAR, che saranno presto liberamente consultabili online.

La sessione, moderata da Maxime Dougados, professore del Dipartimento di Reumatologia presso l'Ospedale Cochin a Parigi, ha avuto, tra i vari relatori, il dr. Mike Nurmohamed del *VU University Medical Centre di Amsterdam*, al quale è toccato il compito di introdurre il tema delle comorbidity CV correlate all'artrite reumatoide e di riassumere i punti chiave alla base del nuovo update delle raccomandazioni.

Le malattie CV rappresentano la principale causa di morte in corso di artrite reumatoide (AR), rappresentando quasi il 50% del rischio di mortalità aggiuntivo, che riflette prevalentemente i tassi elevati di mortalità per ischemia miocardica e complicanze cerebrovascolari documentati nei pazienti con AR.

L'eccesso di rischio CV non può essere completamente spiegato con i soli fattori di rischio tradizionali. Numerose evidenze scientifiche, infatti, supportano il coinvolgimento di meccanismi infiammatori e immunitari nei processi che portano ad aterosclerosi. Pertanto, l'infiammazione cronica sistemica documentata in presenza di AR potrebbe rappresentare un fattore di rischio legato alla malattia, in grado di giustificare la presenza di questo rischio CV aggiunto. Tutte queste considerazioni hanno portato EULAR, nel 2009 a raccomandare il ricorso allo screening, all'identificazione di fattori di rischio CV e alla gestione del rischio CV in questi pazienti [2].

A tal riguardo, ha ricordato il dottor Nurmohamed, "...le raccomandazioni del 2009, che ipotizzavano un rischio CV 1,5 volte più elevato nei pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione generale, si basavano prevalentemente sui rapporti standardizzati di mortalità (SMR) – un indice che mette a confronto il numero di decessi osservati con il numero di decessi attesi – ed erano, in larga misura, di natura empirica, data la mancanza di studi prospettici di coorte di ampie dimensioni numeriche.

Di qui la necessità di rivedere l'eccesso stimato di rischio CV nell'AR, grazie alla disponibilità di nuovi dati clinici evidence-based, e di armonizzare a livello pan-europeo la gestione del rischio CV in questi pazienti, ancora oggi frammentata per la mancanza di accordo nella messa in pratica delle linee guida esistenti. I risultati preliminari di questo update delle raccomandazioni per la gestione delle comorbidity cardiache sottolineano la necessità, in attesa di nuovi modelli validati per la determinazione del rischio CV, specifici per l'AR, di utilizzare i modelli esistenti, con i dovuti aggiustamenti.

Si sconsiglia, inoltre di utilizzare lo screening ecocardiografico prima dell'inizio della terapia con farmaci biologici.

Le statine, stando alle nuove raccomandazioni, sarebbero efficaci nella popolazione affetta da AR in misura equivalente a quanto visto nella popolazione generale.

Quanto all'impiego di farmaci anti-ipertensivi "...le nuove raccomandazioni non fanno menzione di alcuni in particolare, essendo, come le statine, efficaci nei pazienti con AR in misura equivalente a quanto visto nella popolazione generale – ha dichiarato il dr. Nurmohamed".

Le nuove raccomandazioni suggeriscono come l'esercizio fisico debba essere parte integrante della gestione dell'AR per una duplice finalità: l'abbassamento del rischio CV e il miglioramento degli outcomes di malattia.

Inoltre, sanciscono che i pazienti con Spondilite anchilosante (AS) e artrite psoriasica (PsA) presentano un rischio CV elevato paragonabile a quello dell'AR.

Le nuove raccomandazioni ricordano come la condizione di infiammazione sistemica sia causa di innalzamento del rischio CV e come il controllo dell'attività di malattia sia necessario per la sua riduzione. Tuttavia, invitano il medico a valutare il rischio CV del paziente meno frequentemente: è sufficiente un controllo a cadenza quinquennale anziché annuale.

In conclusione, l'update delle raccomandazioni per la gestione delle comorbidity CV nel paziente con AR conferma l'esistenza di un rischio CV elevato in questa come in altre malattie infiammatorie articolari. Ciò sottolinea la necessità di una gestione attenta del rischio CV in questi pazienti.



Bibliografia

1. Peters MJL, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.

Leggi <http://ard.bmj.com/content/69/2/325.long>

2. Nurmohamed M et al. *Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: SP0033.*

ARTRITE REUMATOIDE ALLO STATO INIZIALE



MTX più efficace in associazione a due DMARD della monoterapia

Una terapia iniziale aggressiva a base di MTX, salsalazina e idrocloroquina, in associazione con terapia ponte con glucorticoidi (GCs) è più efficace della monoterapia con MTX, in associazione con GCs, nel migliorare in modo significativo l'attività di malattia e l'abilità funzionale in pazienti con artrite reumatoide (AR) all'esordio.

Queste le conclusioni di uno studio presentato nel corso del congresso annuale EULAR 2015, che si sta tenendo a Roma in questi giorni.

La popolazione dello studio comprendeva 281 pazienti ad elevata probabilità di progressione verso un'artrite persistente (superiore al 70%), facenti parte della coorte dello studio tREACH (treatment in the Rotterdam Early Arthritis CoHort), un trial randomizzato pubblicato lo scorso anno, nel corso del quale era stato dimostrato come la terapia tripla con DMARD, più una terapia ponte con un GC orale o intramuscolo, fosse stata in grado di consentire più velocemente il raggiungimento degli outcomes terapeutici e richiedesse meno intensificazioni del trattamento rispetto alla monoterapia iniziale con MTX, più un glucocorticoide orale, in pazienti con AR in fase iniziale. Tutti i partecipanti avevano più di 18 anni, avevano una o più articolazioni colpite dalla malattia ed erano sintomatici da meno di un anno; il 68% erano donne.

Il punteggio medio DAS era pari a 3,4 mentre l'abilità funzionale, misurata in base all'indice HAQ (Health Assessment Questionnaire), era pari a 1 (valore mediano).

I pazienti reclutati nel trial sono stati randomizzati ad una delle due strategie terapeutiche seguenti: 1) terapia tripla a base di MTX, salsalazina e idrocloroquina, in associazione con terapia ponte con glucorticoidi (GCs); 2) monoterapia con MTX, in associazione con terapia ponte con GCs.

Gli outcome primari del trial erano rappresentati dalla valutazione del punteggio DAS44 (un indice composto di attività di malattia) e da quello nel questionario HAQ Disease Activity Score (che misura lo stato funzionale).

Lo studio, prevedeva, inoltre, la possibilità di ridurre la posologia dei farmaci in presenza di due misurazioni del punteggio DAS < 1,6 rilevate in due visite di controllo consecutive (a cadenza trimestrale).

I risultati del trial hanno documentato, dopo due anni di osservazione, che la differenza dei punteggi HAQ tra i due gruppi di trattamento era statisticamente significativa, indipendentemente dal punteggio DAS, con un vantaggio, in termini di abilità funzionale, nel gruppo sottoposto a terapia tripla. Invece, la progressione radiografica di malattia è stata minima e sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento, indipendentemente dalla riduzione della posologia dei farmaci.



La percentuale di pazienti in grado di raggiungere la condizione di remissione sostenuta di malattia ($DAS44 < 1,6$) è risultata simile sia nei pazienti in trattamento con terapia tripla (51%) che in quelli in monoterapia con MTX (47%). Quanto alla riduzione della posologia dei DMARD, nell'89% dei casi questa ha coinvolto un DMARD e nell'11% dei casi un DMARD biologico. Dopo 2 anni, il 20% dei pazienti in terapia tripla era in remissione libera da farmaco a fronte di un 26% di pazienti in monoterapia con MTX. Il 17% dei pazienti in terapia tripla, invece, ha ridotto la posologia del farmaco a fronte del 16% di pazienti in monoterapia.

Infine, anche il riscontro di episodi di recidivazione di malattia dopo riduzione posologica è risultato simile nei due gruppi di trattamento. Nel commentare lo studio, gli autori hanno sottolineato come "...i risultati dimostrino una riduzione precoce della severità di malattia e un miglioramento dell'abilità funzionale nei pazienti in trattamento con la terapia tripla rispetto alla monoterapia, a supporto del ricorso precoce al trattamento aggressivo. Inoltre - aggiungono gli autori - in ragione del numero significativo di pazienti in grado di raggiungere la condizione di remissione libera da farmaco mediante ricorso a farmaci biologici meno costosi nel corso dei primi due anni di terapia, i risultati ottenuti dovrebbero rassicurare in merito alla necessità di una terapia aggressiva a lungo termine".

Bibliografia

*Kuijper T et al., Tapering DMARDs in the TREACH trial - flare rates, sustained remission and radiological progression.
EULAR 2015; Rome: Abstract OP0030*

VACCINO CONTRO EPATITE B INEFFICACE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

I risultati di uno studio presentato nel corso del congresso EULAR hanno mostrato come i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) abbiano minori chances di protezione con un vaccino contro l'epatite B, rispetto alla popolazione generale (1).

Il tasso di risposta è stato pari solo all'11%, a fronte dell'83% rilevato nella popolazione generale.

Ciò suggerisce, purtroppo, come i soggetti affetti da AR possano essere ancora a rischio infezione nonostante la profilassi vaccinale.

È noto come l'AR o il trattamento con farmaci biologici possa dar luogo ad immunosoppressione (2). "Ciò – spiegano gli autori – rende conto del perché i pazienti affetti da AR presentino un innalzamento del rischio di morbi- mortalità per infezioni (3)."

Alcune infezioni di grave entità possono essere effettivamente prevenute con le vaccinazioni (4) ed esistono documentazioni in letteratura relative all'efficacia e alla sicurezza di alcune di queste, come la vaccinazione contro l'influenza, in pazienti affetti da AR.

Dal momento che l'immunosoppressione nei pazienti con AR è un dato di fatto, obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'esistenza di differenze nella protezione vaccinale in pazienti con AR e nella popolazione generale sottoposti a vaccino per l'epatite B.

A tal scopo, è stata fatta la determinazione degli anticorpi anti-HBsAg in 47 pazienti con AR e 156 operatori sanitari (non affetti da AR) a 28 settimane dall'inoculo di un noto vaccino anti-epatite B. Lo schema di trattamento prevedeva una dose di vaccino all'inizio del periodo di osservazione dello studio e dopo un mese e 6 mesi dal primo inoculo.

I pazienti con un titolo anticorpale $\rightarrow 10$ IU/L erano considerati 'responder' al trattamento.

Su questi presupposti, gli autori dello studio

hanno messo a confronto le percentuali di pazienti 'responder' al trattamento nei due gruppi e verificato, nel gruppo di pazienti affetti da AR, l'esistenza di una differenza di risposta tra i pazienti in trattamento con farmaci anti-TNF o DMARD e tra farmaci anti-TNF e rituximab (RTX).

I risultati hanno documentato l'esistenza di un'ampia differenza di risposta al trattamento vaccinale nei 2 gruppi studiati: nel gruppo di pazienti con AR, la percentuale di 'responder' al trattamento è stata pari all'11% (5/47) a fronte di un 83% di soggetti 'responder' nel gruppo di controllo ($p < 0,001$). Di conseguenza, il rischio di mancata risposta al trattamento vaccinale è risultato più elevato tra i pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo (OR=44; IC95%=14-148), dopo correzione dei dati in base all'età e al sesso.

Inoltre, non sono state documentate differenze di risposta al vaccino tra i 2 gruppi in relazione al regime di trattamento per l'AR impiegato (anti-TNF o DMARD, anti-TNF o RTX, con o senza terapia di combinazione con DMARD).

Nel commentare i risultati, gli autori dello studio hanno rimarcato come la maggioranza dei pazienti con AR inclusi nella sperimentazione clinica non fosse protetta dal vaccino per l'epatite B.

"I pazienti affetti da AR presentano un incremento del rischio di morbi- mortalità a causa di infezioni, e la scoperta di un vulnus protettivo del vaccino rappresenta un problema reale non trascurabile. È cruciale, quindi, che i pazienti e gli operatori sanitari siano consci di questa mancanza di efficacia della profilassi vaccinale e facciano tutto quanto è in loro potere per minimizzare il rischio."

Bibliografia

1. Tilanus M et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: OP0167.
2. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):CD007848. Epub 2009/10/13. Leggi: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007848.pub2/full>
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2287-93. Epub 2002/10/02. Leggi: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.10524/abstract>
4. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):414-22. Epub 2010/12/07. Leggi: <http://ard.bmj.com/content/70/3/414.long>



SCLEROSI SISTEMICA, IL PUNTO SULLA MALATTIA E LE NOVITÀ TERAPEUTICHE

Epidemiologia e patogenesi

La sclerosi sistemica (SSc) è un disturbo cronico, raro, caratterizzato da anomalie dei vasi sanguigni, nonché da alterazioni degenerative e cicatricizzazione della cute, delle articolazioni e degli organi interni. L'incidenza della SSc è difficile da misurare, ma si stima che colpisca circa 2,5 milioni di persone nel mondo, e presenta la mortalità più elevata di qualsiasi altra malattia reumatica.

Si caratterizza per l'elevata presenza di complicanze associate e la mortalità (1,5 volte quella della popolazione generale). I pazienti sclerodermici vanno incontro a gravi manifestazioni della malattia interna tra cui malattia interstiziale polmonare, insufficienza cardiaca, crisi renale, e gravi patologie gastrointestinali. Di sclerodermia non si guarisce ma esistono trattamenti sintomatici in grado di rallentarne il decorso. Perché ciò sia possibile la diagnosi precoce è di fondamentale importanza.

“La sua patogenesi non è stata ancora completamente chiarita; tuttavia, passi in avanti nella comprensione dell'etiopatogenesi sono stati fatti grazie allo studio di pazienti che non hanno ancora raggiunto lo stadio di malattia conclamata ma sono a rischio elevato di svilupparla – ha ricordato ai nostri microfoni il professor **Gabriele Valentini**, ordinario di Reumatologia presso la seconda Università di Napoli.”

In uno studio di recente pubblicazione sulla rivista *Arthritis Care & Research*, avente come primo autore il professor Valentini, è stata dimostrata in questi pazienti con Ssc all'esordio una progressione più veloce di malattia nel sottogruppo di pazienti con positività autoanticorpale rispetto al sottogruppo di pazienti con positività documentata per la sola presenza di alterazioni vascolari. Ciò suggerisce come la sequenza patogenetica di eventi che portano allo sviluppo di Ssc potrebbe differire nei sottogruppi di pazienti affetti da Ssc all'esordio e come le alterazioni autoimmunitarie possano giocare un ruolo chiave nello sviluppo della malattia e indirizzare meglio i futuri interventi terapeutici (1).

Terapia

Per quanto, come è già stato ricordato, l'etiopatogenesi della SSc non sia stata ancora del tutto chiarita, nel corso degli ultimi anni sono stati individuati tre momenti patogenetici fondamentali, oggetto di terapia, quali: 1) la disfunzione delle cellule endoteliali; 2) la presenza di un infiltrato infiammatorio perivascolare da parte del sistema immunitario, con produzione di citochine infiammatorie e fibrogeniche; 3) la fibrosi tissutale, sostenuta, oltre che dai due mec-



Professor Gabriele Valentini

GUARDA L'INTERVISTA

canismi sopra menzionati, da possibili alterazioni della capacità dei fibroblasti di produrre collagene (2).

“Il trattamento farmacologico corrente della SSc presuppone come step fondamentale la stratificazione dei pazienti sulla base delle manifestazioni cliniche – ha ricordato il professor Valentini, sottolineando come i massimi risultati siano stati ottenuti nel trattamento dell'interstiziopatia polmonare, una delle complicanze d'organo della SSc più temute”.

“Oltre alla ciclofosfamide e al micofenolato mofetile (farmaci immunosoppressori), l'arsenale terapeutico contro la Ssc prevede attualmente, in caso di intolleranza alla ciclofosfamide, l'utilizzo off label di due farmaci alternativi, previo intervento dei comitati etici delle aziende ospedaliere coinvolte nel processo di cura: rituximab e imatinib”.

Rituximab viene utilizzato nel trattamento del Linfoma non Hodgkin delle cellule B, nelle leucemie delle cellule B e in talune malattie autoimmuni. Come ciclofosfamide e micofenolato mofetile, agisce sulle cellule B (essendo un anticorpo monoclonale rivolto verso la molecola CD20 espressa su tutte le cellule B) ma non



sulle cellule staminali e sulle plasmacellule.

Imatinib, invece, già impiegato con successo in oncologia nella leucemia mieloide cronica, sarebbe in grado di inibire le vie di trasmissione del segnale coinvolte nell'attivazione del PDGF e del TGF- β , due citochine coinvolte nella regolazione della produzione di collagene da parte dei fibroblasti (3).

“Nonostante alcuni studi sull'impiego di imatinib nella SSc abbiano avuto esito negativo in ragione dell'elevata incidenza di effetti collaterali (peraltro spiegabile con l'impiego di dosaggi elevati) - ha affermato il professor Valentini - i risultati di un studio pilota di fase II, condotto in collaborazione con l'Università di Ancona e il policlinico Gemelli di Roma in pazienti con SSc e interstiziopatia polmonare non responder alla ciclofosfamide, hanno documentato un'elevata percentuale di risposta al trattamento con il farmaco ad un dosaggio tale da non indurre effetti collaterali (4)”.

IL-6 e SSc: risultati promettenti con tocilizumab

L'IL-6, già coinvolta nell'infiammazione associata all'artrite reumatoide (AR), sia a livello locale che sistemico, sembra implicata anche nello sviluppo di Ssc: alcuni studi mostrano la presenza di livelli elevati di espressione di IL-6 a livello cutaneo e la produzione di IL-6 da parte dei fibroblasti polmonari in questi pazienti. Inoltre, studi condotti su modelli animali suggeriscono come il blocco del recettore dell'IL-6 sia in grado di attenuare la fibrosi. Non solo: dati preliminari hanno suggerito che, in un sottogruppo di pazienti con Ssc diffusa con elevata conta piastrinica e livelli elevati di proteina reattiva C (CRP), livelli elevati di IL-6 correlano con l'outcome a lungo termine e la sopravvivenza, nonostante il trattamento con farmaci immunosoppressori convenzionali come il mofetil micofenolato o il metotressato (MTX).

Tocilizumab è il primo anticorpo monoclonale umanizzato antagonista del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) approvato per l'uso in combinazione con metotressato o in monoterapia, per il trattamento dell'AR da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ad una precedente terapia con uno o più DMARD o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Recentemente, La Food and Drug Administration (FDA) USA ha concesso lo status di Breakthrough Therapy Designation (BTD - designazione di terapia

fortemente innovativa) a tocilizumab per la sclerosi sistemica (SSc).

Tale designazione è stata concepita al fine di accelerare lo sviluppo e la valutazione di medicinali destinati a curare patologie gravi e contribuire a garantirne l'accesso da parte dei pazienti nel più breve tempo possibile.

Tocilizumab ha ottenuto lo status di BTD da parte della FDA sulla base dei dati dello studio di fase II faSScinate. I dati di faSScinate su 48 settimane sono stati descritti in una presentazione orale all'EULAR 2015 (OPOP0054) (5).

Sebbene non si sia raggiunto l'endpoint primario di miglioramento nell'ispessimento della pelle a 24 settimane, valutato in base al punteggio Rodnan, si è osservata una tendenza significativa. In questa seconda parte dello studio, si è avuto un miglioramento continuo nell'ispessimento della pelle tra le settimane 24 e 48,5. Il profilo degli eventi avversi globale è risultato paragonabile fra entrambi i gruppi. La portata e la gravità dell'ispessimento della pelle sono correlate a peggioramento della malattia, incremento della disabilità e riduzione della sopravvivenza.

Sulla base di questi risultati di fase II e della necessità incolmata dei pazienti con SSc per i quali non esistono opzioni terapeutiche modificanti la malattia approvate, Roche ha avviato uno studio multicentrico, globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III (NCT02453256).

Bibliografia

1. Valentini G et al. *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 10, October 2014, pp 1520-1527
Leggi: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22304/abstract>
2. Penagini R et al. *Razionale delle terapie biologiche nella Sclerosi Sistemica*
Leggi: <http://www.formatoa5.it/Pagina%20Probabilit%20E0%20&%20Imprevisti/Sclerodermia/0906%20Razionale%20delle%20terapie%20biologiche%20nella%20Sclerosi%20Sistemica.htm>
3. Mohinzadeh P et al. *Journal of Experimental Pharmacology* 2013;5 15-22
Leggi: <http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=15691>
4. Fraticelli P et al. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:R144
Leggi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227120/>
5. Khanna D, et al. *Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: OP0054.*



Il premio valorizza una lunga carriera al servizio dei pazienti e della scienza

“Con grande stupore, lo scorso marzo ho ricevuto una telefonata dal professor Maurizio Cutolo, presidente dell’EULAR, in cui mi informava che il comitato esecutivo si era riunito e aveva deciso di assegnarmi l’**EULAR Meritorious Service Award in Rheumatology**”. Sono queste le prime parole pronunciate dal professor Stefano Bombardieri ex-direttore della U.O. Reumatologia, AOU Pisana ai microfoni di Pharmastar, pochi giorni dopo la conclusione del congresso EULAR che quest’anno si è svolto a Roma e che ha visto la partecipazione dei maggiori esperti europei in materia di Reumatologia. Come ogni anno, dal 1999, il congresso prevede infatti l’assegnazione di un Award ad alcuni professionisti che si sono distinti per i loro studi e per il loro impegno in questo campo.

EULAR Award

“È il massimo premio alla carriera dato dall’EULAR” ha precisato il professor Bombardieri “e riguarda una somma in denaro (5000 euro) e la partecipazione gratuita ai congressi dell’EULAR. Questo premio fa seguito ad un altro riconoscimento, e cioè il titolo di ‘Master’ dell’American College of Rheumatology, ricevuto a Boston nel 2014. In entrambi i casi mi ha fatto piacere che le più importanti società scientifiche internazionali del mio settore abbiano apprezzato quanto seminato nei 45 anni del mio servizio”.

Il professor Bombardieri ha avuto una brillante carriera partendo dalla laurea in Medicina e Chirurgia conseguita nel 1968 all’Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, fino alla direzione dapprima della Divisione di Immunoallergologia Clinica e poi della Divisione di Reumatologia dell’Università di Pisa fino allo scorso ottobre 2014.

“L’inizio del mio percorso scientifico parte dalla mia tesi sperimentale sull’autoimmunità nelle epatopatie, ma in quel momento tali ricerche erano ancora allo stato embrionale nella mia università, e per quanto mi piacesse questo settore, mi sentivo un autodidatta. All’ultimo anno di medicina decisi quindi di cercare di approfondire le mie conoscenze in istituti esteri. L’occasione giusta si presentò per caso in quanto uno dei miei tutor, il professor Giuseppe Vicari dell’Istituto Superiore di Sanità, si recò in quel periodo negli Stati Uniti alla Columbia University e si rese disponibile ad introdurmi presso questa istituzione. Così, dopo l’esame di Stato, iniziai una fellowship in reumatologia con il professor Charles Christian, dapprima al Dipartimento di Medicina della Columbia University, e poi all’Hospital for Special Surgery del Cornell Medical College a



New York. Queste due istituzioni erano in quel momento all’avanguardia negli Stati Uniti nel campo della reumatologia, e hanno costituito l’inizio del mio interesse sia per questa branca che per lo studio delle malattie autoimmuni sistemiche. Sono rientrato in Italia alla fine degli anni ’70, dovendo scegliere tra fare il Servizio Militare negli Stati Uniti o nel mio paese.

Dopo il mio rientro in Italia ho incontrato al congresso EULAR di Brighton nel 1971 il Professor Giampiero Pasero dell’Università di Pisa che aveva appena aperto un servizio di Reumatologia e che mi invitò a inserirmi nel suo gruppo presso la Clinica Medica di questa Università, dove ho poi percorso tutta la restante carriera e dove è nata *Clinical and Experimental Rheumatology*” ha aggiunto il professor Bombardieri.

Clinical and Experimental Rheumatology

La rivista è nata negli anni 1982-1983 per volontà del professor Pasero che era nel consiglio direttivo della SIR (Società Italiana di Reumatologia) e non era molto contento della qualità scientifica delle riviste italiane. D’accordo con il professor Vincenzo Pipitone di Bari, decisero di fondare una rivista italiana in lingua inglese coinvolgendo il professor Bombardieri vista anche la sua esperienza fatta all’estero.

“Accettai solo a 3 condizioni fondamentali” ha continuato il professor Bombardieri “la prima che non si chiamasse *Italian Journal of Rheumatology*, ma fosse



una rivista internazionale fin dall'inizio; la seconda che gli articoli dovessero essere accettati sulla base di una valutazione rigorosa, e non dal nome dell'autore; ovviamente mi impegnavo a non pubblicare, per lo meno per i primi anni, i lavori del mio gruppo; la terza che vi fossero sufficienti risorse iniziali per poter sostenere tale iniziativa”.

Coinvolgendo i 'vecchi' colleghi americani, fu quindi decisa una politica editoriale competitiva che le ha dato sin dall'inizio un deciso taglio internazionale. È da tenere presente che in quegli anni molte delle riviste specialistiche al di fuori degli Stati Uniti e dei Paesi di lingua inglese, erano pubblicate nelle lingue dei Paesi d'origine, ed avevano un taglio decisamente provinciale. Il fatto che noi italiani avessimo rinunciato alla nostra lingua, creando un giornale competitivo a livello internazionale, destò l'interesse di alcuni colleghi, in particolare i Francesi e i Turchi, che mi invitarono ad esporre la nostra esperienza nei loro Paesi.”

Caratteristica della rivista è stata quella di essere cresciuta in modo totalmente indipendente, acquisendo gradatamente tutte le principali innovazioni del campo, incluso lo sviluppo di un sistema originale di 'submission online' degli articoli e di un sistema di gestione completamente informatizzato. Questo ha permesso nel tempo di diffondere la Table of Contents del giornale a circa 30.000 reumatologi in tutto il mondo e di ricevere circa 1000 lavori l'anno, di cui solo il 15% dall'Italia.

Una caratteristica peculiare di questa rivista è di aver affiancato ai regolari fascicoli bimestrali altrettanti supplementi monotematici annuali dedicati a

varie patologie (vasculiti, fibromialgia, sclerodermia, malattia di Behçet); uno di questi dal titolo 'Contemporary Topics in Clinical Rheumatology' da 15 anni affronta le tematiche più calde della reumatologia, ed è stato fin dall'inizio distribuito a tutti i membri dell'American College, e dal 2004 è riconosciuto come Educazione Medica Continua negli Stati Uniti e Canada.

Attualmente la rivista si colloca con un impact factor di 2.7 tra le testate classiche e storiche del settore, e quest'anno pubblicherà non solo gli abstract del congresso mondiale del Lupus, che si svolgerà a Vienna, ma anche un supplemento su 'Targeted therapies in Rheumatology', principale appuntamento annuale sulle terapie innovative, da sempre precedentemente pubblicato sugli Annals of the Rheumatic Diseases.

L'evoluzione della reumatologia negli ultimi decenni

La reumatologia è passata dalla Cenerentola delle specialità mediche a una delle branche più innovative della medicina. Fino al 2000 infatti il reumatologo curava con farmaci che aveva importato da altre specialità come i cortisonici, gli immunosoppressori, il metotressato, la ciclosporina, la ciclofosfamida, gli antinfiammatori non steroidei, l'aspirina.

La reumatologia ha tratto un enorme sviluppo dal progredire delle conoscenze in campo immunologico, ed in particolare dal fatto che alcune malattie, come l'artrite reumatoide, il lupus, l'artrite psoriasica e le vasculiti, rappresentino alcuni tra i modelli più pertinenti di patologie umane croniche su basi autoimmuni. Questo ha portato ad una rivoluzione non solo culturale ma anche terapeutica, e allo sviluppo di farmaci altamente specifici che hanno utilizzato con successo i progressi della biologia molecolare, attirando investimenti e ricerche da parte delle principali aziende farmaceutiche internazionali.

La reumatologia si qualifica oggi come uno dei campi più vivaci ed innovativi della medicina moderna. L'attività del professor Bombardieri e della sua équipe ha contribuito in questo settore con oltre 500 lavori su riviste internazionali, e con il coordinamento e la partecipazione a numerose iniziative scientifiche internazionali.

“Questi riconoscimenti vanno senz'altro condivisi con i miei collaboratori” conclude il professor Bombardieri “ma non sarebbero stati assolutamente possibili senza la crescente reputazione internazionale di tutta la reumatologia italiana, che attualmente si colloca tra le più competitive a livello mondiale, come testimoniato dalla quantità e dalla qualità degli estratti presentati da ricercatori italiani nei principali congressi internazionali, quali l'EULAR e l'ACR. E non a caso l'EULAR Award mi è stato consegnato nel corso di un congresso EULAR tenutosi per la seconda volta nell'arco di pochi anni a Roma e da parte di un Presidente Italiano, il professor Maurizio Cutolo”.

Emilia Vaccaro

La sindrome di Sjögren primaria è una malattia infiammatoria cronica di natura autoimmune. Colpisce centinaia di migliaia di persone nel mondo, la maggior parte sono giovani donne. Nella sindrome di Sjögren il sistema immunitario, non riconoscendo le proprie cellule, tessuti e organi, attacca soprattutto le ghiandole esocrine (salivari, lacrimali) distruggendole e creando notevoli disturbi come bocca secca (xerostomia) e occhio secco (cheratocongiuntivite secca). Come altre malattie autoimmuni, la sindrome di Sjögren può danneggiare organi vitali e presentare una sintomatologia di intensità variabile: secchezza a epidermide, naso, gola, vagina, ma può colpire altri organi come cute, reni, polmoni, pancreas, sistema nervoso e vasi sanguigni. Un senso di stanchezza cronica e dolori alle articolazioni e ai muscoli possono compromettere ulteriormente la qualità di vita.

Al congresso EULAR di Roma sono stati presentati diversi studi sulla malattia. In particolare, è stato presentato dal gruppo di ricerca guidato dal professor **Roberto Gerli** della Reumatologia dell'Università degli Studi di Perugia, uno studio condotto su oltre 1300 pazienti che ha dimostrato per la prima volta che giovani donne affette dalla malattia autoimmune hanno un rischio maggiore di eventi cardiovascolari, in particolare infarto del miocardio (1,0% vs. 0,4%, $P = 0,002$) ed eventi cerebrovascolari (2,5% vs. 1,4%, $P = 0,005$), rispetto al resto della popolazione. Lo studio ha infatti confrontato i dati relativi a un sottogruppo di donne dai 35 ai 74 anni con sindrome di Sjögren rispetto a più di 4700 donne sane della stessa età. Lo studio ha visto la partecipazione di cinque Centri italiani tra i più attivi in questo settore ed è stato pubblicato a febbraio 2015 sul *Journal of Internal Medicine* (1).

“I risultati ottenuti” ha affermato la dottoressa **Elena Bartoloni**, ricercatrice presso la Reumatologia di Perugia, che ha coordinato lo studio “sono di grande importanza in quanto contribuiscono a migliorare le nostre conoscenze sia su alcuni aspetti di patogenesi che su diagnosi, monitoraggio e trattamento di una malattia in realtà molto più frequente di quanto si possa pensare”.

A Roma sono stati presentati anche i dati del **'The Big Data Sjögren Project'** un registro internazionale promosso da EULAR che ha voluto valutare le caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed immunologiche al momento della diagnosi di una coorte internazionale di 5027 pazienti con sindrome di Sjögren, provenienti da nove Paesi europei e quattro americani. A questo studio ha partecipato anche la Reumatologia dell'Università di Perugia e i risultati sono stati pubblicati su *Annals of the Rheumatic Diseases* (2).



Professor Roberto Gerli, Dottresse Elena Bartoloni e Alessia Alunno

GUARDA L'INTERVISTA

Dallo studio è emerso che i pazienti con una malattia più attiva alla diagnosi e con un maggior interessamento sistemico erano più frequentemente di sesso maschile e con un'età ≤ 35 anni. Questi pazienti avevano una maggiore prevalenza di positività anticorpali caratteristiche di una malattia a prognosi più sfavorevole.

La terapia della sindrome di Sjögren può essere sintomatica o sistemica nelle forme con interessamento multi organo. La terapia sistemica si basa sull'utilizzo di Fans, steroidi a basse dosi, idrossiclorichina (nelle forme più lievi di malattia con impegno articolare, febbre, rash cutaneo) e farmaci immunosoppressori (metotressato e azatioprina vengono riservati ai casi di grave impegno d'organo).

Alcuni studi hanno suggerito che l'interleuchina 17 (IL-17) e i linfociti T che producono questa citochina hanno un ruolo nella patogenesi della sindrome di Sjögren primaria. Studi precedenti avevano dimostrato che, oltre alla sua azione sulle cellule B, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab è in grado di interferire con l'asse dell'IL-17 nel sangue periferico e nei tessuti sinoviali dei pazienti con artrite reumatoide attraverso la deplezione dei linfociti T CD20+ che producono IL-17.



Al congresso EULAR di Roma, la dottoressa **Alessia Alunno** della Reumatologia dell'Università di Perugia, ha presentato uno studio condotto in collaborazione con l'Università di L'Aquila, che ha valutato l'efficacia di rituximab in pazienti con sindrome di Sjögren. L'obiettivo dello studio era quello di valutare gli effetti fenotipici e funzionali del farmaco sui linfociti T che producono IL-17 a livello del sangue periferico e delle ghiandole esocrine di pazienti con Sjögren primario, partendo da precedenti osservazioni pubblicate su *Annals of the Rheumatic Diseases* di una resistenza alla terapia cortisonica di particolari linfociti T, produttori IL-17, ma mancanti delle molecole CD4 e CD8 sulla loro superficie.

I ricercatori hanno valutato i livelli di questi linfociti T nel sangue e nelle ghiandole salivari minori dei pazienti prima e dopo la terapia con rituximab e rispetto agli immunosoppressori utilizzati nella pratica clinica.

Dallo studio è emerso che rituximab è in grado di inibire in modo importante i linfociti T patogenetici sia nel sangue periferico che nelle ghiandole salivari, riducendo significativamente l'infiammazione.

“I risultati del nostro studio supportano il ruolo terapeutico di rituximab in pazienti con sindrome di Sjögren primaria. Nonostante la sua specificità per le cellule B, il farmaco sembra essere in grado di agire sui linfociti T responsabili della malattia, riducendo l'infiammazione e quindi possibilmente prevenendo il danno a lungo termine” spiega la dottoressa Alunno.

“La sindrome di Sjögren è un modello di malattia molto interessante dal punto di vista sia della ricerca di base che dal punto di vista della ricerca clinica” ha affermato il professor Gerli. “La malattia ha infatti un decorso abbastanza benigno che ci consente di studiare molti pazienti non sottoposti a terapia immunosoppressiva che può influenzare o alterare i dati. La sindrome di Sjögren è anche una patologia che consente di accedere al tessuto infiammato, come le ghiandole salivari, e quindi ci dà la possibilità non solo di studiare il sangue di questi pazienti ma anche di studiare i tessuti colpiti dalla malattia”.

La ricerca su questa malattia sta facendo passi avanti. I dati emersi dal congresso di Roma dimostrano una maggior conoscenza degli aspetti patogenetici e delle caratteristiche epidemiologiche, cliniche e immunologiche della malattia. Le nuove evidenze risultano di grande utilità per il miglioramento della gestione di questi pazienti e fanno sperare nell'identificazione di nuove strategie

terapeutiche atte a colpire la malattia alla base e non solo i sintomi caratteristici della sindrome di Sjögren.

Elisa Spelta

Bibliografia

1. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: Results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med*. 2015 Jan 13. doi: 10.1111/joim.12346.
2. P. Brito Zero, B.A. Kostov, R. Seror, et al., Big Data Sjögren Project (Eular-SS Task Force International Network): Characterization at Diagnosis of 5027 Patients with Primary Sjögren Syndrome, *Ann Rheum Dis* 2015;74:102 doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.4035
3. A. Alunno 1, F. Carubbi 2, O. Bistoni, et al., IL-17 producing pathogenic T lymphocytes co-express CD20 and are depleted by rituximab in primary Sjögren's syndrome: a novel target for an old weapon. *Ann Rheum Dis* 2015;74:339 doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.1593

Ogni tre anni, il congresso della PReS, la Società Europea di reumatologia pediatrica (Paediatric Rheumatology European Society) si svolge all'interno dell'EULAR. Così è stato nel 2015 anno in cui EULAR e PReS sono stati organizzati a Roma dal 10 al 13 giugno.

PReS è una società scientifica internazionale che riunisce il personale sanitario europeo (e non europeo come membri associati) che si occupa di reumatologia pediatrica.

La missione di PReS è di promuovere la conoscenza sulle malattie pediatriche reumatiche, stimolare la ricerca nel campo, disseminare informazioni tramite congressi e pubblicazioni, fornire linee guida e standard per la crescita professionale del personale sanitario.

Inoltre PReS si occupa di coordinare le attività connesse alle reumatologia pediatrica in Europa; ad esempio il presidente di PRINTO e il Presidente dell'EULAR hanno una posizione permanente nel consiglio direttivo di PReS.

PRINTO, una rete di centri europei coordinata dal Gaslini

Da circa 20 anni la reumatologia pediatrica internazionale si è dotata di un importante strumento per la raccolta di dati a scopo clinico e scientifico. Si tratta di PRINTO, una rete di ricerca internazionale senza fini di lucro creata nel 1996 da 14 paesi europei (ora 43 Paesi europei ed extra europei). L'obiettivo principale di PRINTO è di promuovere, facilitare e coordinare lo sviluppo, la gestione e l'analisi di studi per valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci e la qualità di vita dei bambini con malattie reumatiche. Fanno parte di PRINTO università ed ospedali attivamente impegnati nella ricerca e nella cura clinica dei bambini con malattie reumatiche.

Due registri di patologia: PharmaChild e EuroFever

Nel corso del congresso PReS sono stati presentati i dati di due importanti registri realizzati dalla rete PRINTO, PharmaChild e Eurofever.

PharmaChild è un registro accademico supportato dalla Comunità Europea che studia i bambini con artrite reumatoide trattati con farmaci biologici. Scopo di questo registro è di valutare in maniera indipendente la sicurezza di questi farmaci su un campione di oltre 10mila pazienti. A Roma è stato presentato uno studio sul registro PharmaChild che ha anche ricevuto un premio per le migliori comunicazioni del congresso. Il registro, per ora, risponde positivamente ai



Professor Alberto Martini

GUARDA L'INTERVISTA

quesiti circa la sicurezza di questi farmaci, specie per le patologie più gravi che in passato erano state ricollegate all'uso dei biologici, cioè insorgenza di tumori, in particolare di linfomi, e insorgenza di infezioni. Per rispondere in maniera definitiva a questi quesiti occorrerà attendere almeno una decina di anni.

Il secondo registro, EuroFever, si rivolge alle malattie autoinfiammatorie pediatriche, quali le febbri periodiche di origine genetica. Si tratta di un insieme di malattie rare, di origine genetica, caratterizzate generalmente da episodi febbrili ricorrenti, associati a numerosi sintomi clinici (dolori addominali e toracici, dolori articolari, eruzioni cutanee, ecc.). Queste malattie si presentano di solito in età pediatrica, spesso nei primissimi anni di vita.

Il precoce sospetto e la successiva conferma diagnostica da parte di Centri altamente specializzati è molto importante, perché per alcune di queste forme esistono già oggi a disposizione trattamenti particolarmente efficaci che sono in grado di migliorare in modo veramente significativo la qualità di vita dei piccoli pazienti e di prevenire i più importanti effetti collaterali.

Coordinato dal dottor Marco Gattorno, il registro EuroFever sta portando alla scoperta di





GUARDA L'INTERVISTA

nuove patologie pediatriche su base autoinfiammatoria. Inoltre, lo studio di queste malattie sta portando a modificare le ipotesi eziopatogenetiche di malattie infiammatorie molto più frequenti e presenti anche nell'adulto.

Dermatomiosite giovanile e sclerodermia infantile

Come in ogni edizione del PReS si sono scelte due malattie reumatologiche dell'età pediatrica sulle quali concentrare l'attenzione. Nel 2015 il focus è stato su dermatomiosite infantile e la sclerodermia infantile.

La **dermatomiosite infantile** appartiene al gruppo delle malattie autoimmuni. Nella dermatomiosite, l'infiammazione è presente nei piccoli vasi sanguigni dei muscoli (miosite) e della pelle (dermatite). Questo porta a sintomi caratteristici quali la debolezza muscolare o il dolore, principalmente nei muscoli intorno all'angolo scapolare e dell'anca, eruzioni cutanee sul viso, soprattutto sulle palpebre, sulle nocche, ginocchia e gomiti. La malattia può manifestarsi nei bambini ma anche negli adulti.

Per quanto concerne la **sclerodermia infantile**, va detto che ci sono due forme principali: l'accumulo di tessuto connettivo che caratterizza la malattia può essere localizzato e in questi casi diventa una malattia cutanea oppure una malattia che interessa la cute e i tessuti sottocutanei e i muscoli.

Poi c'è la sclerodermia generalizzata che interessa non solo la cute ma anche gli organi interni. È molto rara nel bambino e più comune nell'adulto. È molto grave anche perché manca di farmaci specifici. Su Lancet è stato da poco pub-

GUARDA L'INTERVISTA

blicato uno studio che ha paragonato l'autotrapianto di midollo con la terapia immunosoppressiva, con un lieve vantaggio del primo. Per le forme più gravi, tra i farmaci si preferiscono il cortisone e la ciclofosfamide.



L'aggiunta dei biologici a MTX aumenta gli eventi avversi gravi

Stando ai dati provenienti dal registro Pharmachild, un database che monitora a livello Ue l'impiego dei farmaci biologici in pazienti colpiti da artrite idiopatica giovanile, l'aggiunta di uno o più di questi agenti al metotressato (MTX) sembra associarsi a un aumento del rischio di eventi avversi gravi.

Nel corso del congresso della European League Against Rheumatology (EULAR), a presentare i dati sulla sicurezza di impiego a lungo termine dei farmaci biologici nei pazienti con artrite idiopatica giovanile è stato Joost Swart, pediatra reumatologo/immunologo del Dipartimento di Immunologia e Reumatologia Pediatrica della Facoltà di Medicina dell'Università di Utrecht (Paesi Bassi), a nome del network PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organization).

Durante la sua presentazione, Swart ha sottolineato l'importanza della caratterizzazione del profilo di sicurezza a lungo termine di questi farmaci. "Il momento in cui far passare il paziente da un DMARD convenzionale a un primo o a un secondo farmaco biologico non dovrebbe essere deciso solo in base all'attività di malattia, come indicato dalle attuali linee guida, ma si dovrebbe tener conto anche del profilo di rischio dei farmaci" ha detto lo specialista.

Dall'analisi dei dati raccolti fino ad oggi emerge che il tasso di incidenza di eventi avversi gravi a lungo termine per 100 pazienti/anno è più basso nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile in trattamento con il solo MTX (2,1); intermedio nei pazienti trattati con MTX in associazione con un farmaco biologico (3,2); molto più alto in pazienti trattati con MTX in combinazione con più di un biologico in sequenza nel tempo (8,9). Un trend simile si è osservato per lo sviluppo di infezioni (rispettivamente 3,2, 3,3 e 4,4) e di infezioni gravi (0,5, 1 e 1,9).



I pazienti trattati con farmaci biologici sono risultati anche quelli malati da più tempo. La durata mediana della malattia, infatti, è risultata pari a 2,9 anni nel gruppo in cura con il solo con MTX, 4,7 anni in quello trattato con MTX più un farmaco biologico e 7,1 anni in quelli trattati con più di un biologico in associazione a MTX.

La percentuale di coloro che hanno interrotto il trattamento per via dell'insorgenza di un evento avverso grave o dello sviluppo di intolleranza al farmaco è cresciuta all'aumentare del numero di farmaci assunti, passando dal 4% tra i pazienti trattati solo con MTX al 16% tra quelli trattati con MTX più un solo biologico al 18% tra quelli trattati con più di un biologico in aggiunta a MTX.

Inoltre, nel gruppo trattato con più di un biologico si sono registrati tassi di incidenza più elevati in termini di lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali, malattie del sangue e del sistema linfatico, e disturbi oculari rispetto agli altri gruppi.

L'incidenza dei disturbi gastrointestinali ed epatobiliari, invece, finora risulta più alta nel gruppo trattato con il solo MTX rispetto a quelli trattati con il DMARD in combinazione con uno o più biologici.

Nei pazienti trattati con un biologico in associazione a MTX, il farmaco più utilizzato è risultato etanercept (67%), seguito da adalimumab (18%), infliximab/tocilizumab (5% ciascuno) e altri agenti biologici (5%). Nei pazienti trattati con più di un biologico, il più utilizzato è risultato, di nuovo, etanercept (31%), seguito da adalimumab (27%), infliximab (15%), tocilizumab (9%) e altri agenti biologici (18%).

Il 40% dei pazienti del registro è risultato sottoposto a un trattamento concomitante con corticosteroidi (l'82% nel sottogruppo affetto da artrite idiopatica giovanile sistemica), mentre un altro 20% al trattamento concomitante con altri DMARD.

Per quanto riguarda il tipo di malattia, il 10,4% dei pazienti iscritti è risultato affetto da artrite idiopatica giovanile sistemica, il 20,3% da artrite idiopatica giovanile oligoarticolare persistente, il 49,5% da artrite idiopatica giovanile associata a fattori poliarticolari reumatoidi positivi o negativi e il 19,8% da artrite idiopatica giovanile diversamente categorizzata.

“Col tempo” ha dichiarato Swart “dovremmo essere in grado di predire quale paziente (in base a età, sesso, sottocategoria di artrite idiopatica giovanile, punteggio di attività della malattia, combinazione di farmaci utilizzata ecc.) è a rischio maggiore di alcuni eventi avversi e fissare dei criteri predittivi opportuni. In questo modo, si potranno prevenire gli eventi avversi escludendo alcuni farmaci specifici, combinando alcuni farmaci per alcune categorie di pazienti o, da ultimo, ricorrendo a misure precauzionali, come le vaccinazioni o la profilassi antibiotica”.

Bibliografia

J. Swart, et al. *The Addition Of One Or More Biologics To Methotrexate In Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Increases The Incidence Of Infections And Serious Adverse Events. The 5882 Pharmachild Cohort. EULAR 2015; abstract OP0062.*

Intervista al dottor Fabrizio De Benedetti

Quest'anno, il convegno della Paediatric Rheumatology European Society (PReS) si è svolto all'interno del congresso della European League Against Rheumatism (EULAR). Abbiamo chiesto a **Fabrizio De Benedetti**, responsabile della Reumatologia dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, di raccontarci quali sono stati i dati più interessanti e le novità principali presentate in occasione di questo doppio appuntamento congressuale, a Roma.

Quali sono le novità più significative presentate al congresso in tema di trattamento dell'artrite idiopatica giovanile?

Non è stato presentato nessun farmaco nuovo, ma si è avuto, piuttosto, il consolidamento di una serie di dati importanti su agenti già in uso. Alcuni riguardano adalimumab nel trattamento a lungo termine della artrite idiopatica giovanile, delle artropatie con entesite o, più in generale, delle malattie nel complesso dello spondiloartropatie. Sono stati presentati dati a lungo termine su tocilizumab nell'artrite idiopatica giovanile sistemica. Sapevamo già che il farmaco è straordinariamente attivo in questa patologia, ma quest'anno sono stati presentati dati a 5 anni molto positivi, che ne confermano ulteriormente l'efficacia, anche a lungo termine. È stato anche presentato un abstract in cui si dimostra come in alcuni pazienti si possa, tramite un protocollo di aumento graduale di intervallo tra le infusioni, arrivare a sospendere la terapia con tocilizumab senza ricadute di malattia (SAT 0483 THU0508).

Altre novità interessanti, non necessariamente in ambito terapeutico?

In questo momento, tra i temi più caldi in reumatologia pediatrica ci sono le malattie autoinfiammatorie, che vivono una fase particolarmente innovativa. Ogni anno si scoprono geni nuovi, malattie nuove, meccanismi nuovi. Da questo punto di vista, la genetica è fondamentale. Quest'anno, focus di due presentazioni - una del dottor Marco Gattorno, dell'Istituto Gaslini di Genova, l'altra della dottoressa Antonella Insalaco, dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma - è stata l'applicazione di nuove tecnologie di sequenziamento rapido che permettono di analizzare contemporaneamente tutte le regioni codificanti di un gran numero di geni, diciamo parecchi decine. Grazie a questa nuova metodica (*Next Generation Sequencing*), il ricercatore può costruirsi un pannello di geni target e analizzarli contemporaneamente. Il vantaggio di questa tecnica è



Dottor Fabrizio De Benedetti

di poter fornire molto rapidamente moltissime informazioni; soprattutto, permette di identificare mutazioni in regioni non particolarmente note di questi geni che causano malattie autoinfiammatorie, come la febbre familiare mediterranea (FMF), la sindrome febbrile periodica associata al recettore del TNF (TRAPS) o le criopirinopatie (CAPS). Il gran numero di informazioni genetiche fornite da questa metodica è, attualmente, anche il principale problema della sua applicazione clinica. La tecnica, infatti, rivela spesso un numero enorme di varianti genetiche, ma per molte di queste non si sa se siano patogenetiche, se abbiano una rilevanza come fattori predisponenti o se siano semplici polimorfismi; ciò rende l'interpretazione di questi dati genetici complessa. La raccomandazione scaturita dal congresso è che l'interpretazione può essere difficile, deve essere lasciata a persone esperte e il referto di questo tipo di analisi deve essere molto dettagliato: non può limitarsi a riportare una variante, ma deve commentare ogni singola variante trovata. Certamente, dall'applicazione questo tipo di tecnologia otterremo una pletora di informazioni che saranno utilissime per comprendere il fenotipo clinico di questi pazienti.

Quali sono state le malattie protagoniste nel meeting dei reumatologi pediatri?

Quest'anno il congresso PReS è stato particolarmente dedicato a fare il punto sulle dermatomiositi e sulla sclerodermia, che sono malattie orfane, soprattutto in età pediatrica, ma possono essere straordinariamente gravi. A Roma sono stati presentati molti lavori originali su queste patologie, che hanno permesso di fare il punto su dove siamo e su dove andremo. La parola d'ordine, per quanto riguarda le

dermatomiositi, sembra essere: interferone: è essenziale studiare il coinvolgimento patogenetico sia dell'interferone di tipo 1 sia dell'interferone di tipo 2. In questo ambito sono stati presentati due studi, uno del gruppo del Gaslini e l'altro del gruppo del Bambino Gesù, che hanno cercato di cominciare ad aprire la strada sulle direzioni da percorrere in futuro nello studio degli interferoni in questa malattia. La sessione sulla sclerodermia ha visto la partecipazione congiunta degli specialisti dell'adulto (che vedono molti più pazienti) e di quelli dell'età pediatrica, che hanno fatto il punto sugli approcci terapeutici più moderni, basati in realtà su due 'vecchi' farmaci e una nuova procedura. I due farmaci sono rituximab e tocilizumab. Per quanto riguarda quest'ultimo, per esempio, è stato presentato uno studio controllato che sembra dimostrare un'iniziale efficacia dell'anticorpo nella sclerodermia sistemica. Inoltre, sono stati presentati dati molto positivi di un trial clinico in cui si è testato il trapianto di cellule staminali autologhe in pazienti con sclerodermia.

Al congresso, lei ha presentato la sessione "What is new?" dedicata alla reumatologia pediatrica. Di cosa si è parlato?

Sono stati presentati alcuni dati preliminari sul razionale d'uso di un nuovo

anticorpo monoclonale, noto per ora con la sigla NI-0501, diretto contro l'interferone gamma. I dati ottenuti nell'animale da esperimento e nei pazienti sembrano mostrare che l'interferone gamma possa essere il mediatore di tutte le linfocitosi emofagocitiche secondarie, compresa la sindrome da attivazione macrofagica. Questa sindrome è una complicanza abbastanza frequente delle malattie reumatologiche infiammatorie croniche, soprattutto dell'artrite idiopatica giovanile sistemica, è potenzialmente mortale e attualmente viene trattata in genere con immunosoppressori. Dati presentati al congresso dal nostro gruppo mostrano che l'interferone gamma sembra essere un mediatore importante in queste malattie e durante la sessione "What is new?" sono stati presentati i dati relativi a un paziente affetto da una rara malattia auto infiammatoria, il difetto di NRLC4, che ha mostrato una risposta straordinaria al trattamento con questo nuovo anticorpo monoclonale anti-IFN gamma.

Il congresso PReS ha fornito l'occasione anche per fare il punto sui progetti del gruppo PRINTO. Che cos'è PRINTO?

PRINTO è un network internazionale che riunisce tutti i centri presenti in Europa, in Sudamerica e in alcuni Paesi dell'Est aventi un interesse e un'esperienza



nella ricerca clinica in reumatologia pediatrica. Il termine PRINTO è un acronimo che sta per Pediatric Rheumatology International Trial Organizations. Il network, fondato nel 1996 da Alberto Martini e Nicola Ruperto, del Gaslini di Genova, era nato originariamente con l'obiettivo di organizzare trial clinici, ma poi ha ampliato i propri ambiti di intervento e attualmente promuove, facilita e coordina studi multicentrici di vario genere sui bambini affetti da malattie reumatologiche, tra cui studi di standardizzazione di outcome. Lo scorso anno il network era costituito da 490 centri di 59 Paesi.

Uno dei progetti in fase più avanzata di cui si è parlato a Roma, e di cui il network PRINTO è motore, è Pharma-child. Di che cosa si tratta esattamente?

È un progetto finanziato dalla comunità europea e avviato ufficialmente nell'aprile 2011, volto a istituire un registro per valutare l'efficacia, ma, soprattutto, la sicurezza dei farmaci biologici innovativi impiegati nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile. Questi agenti, infatti, vengono approvati e poi utilizzati dopo una sperimentazione relativamente breve all'interno di un trial clinico, che può durare un anno o due, dopodiché si deve esercitare un'attenta sorveglianza sui potenziali effetti collaterali durante il loro impiego nella vita reale. Lo scopo del registro è quello di raccogliere grandi numeri di pazienti, il che permette di evidenziare anche effetti collaterali molto rari, ma potenzialmente anche di una certa gravità. L'utilità del registro, dunque, è quella di permettere ai reumatologi di fare un uso consapevole ed *evidence-based* di questi farmaci in una popolazione particolarmente sensibile, quale è quella pediatrica. Al congresso è stato presentato un abstract su questo registro prospettico e retrospettivo, che è tuttora attivo e ha finora arruolato oltre 7000 pazienti, trattati con metotressato da solo o in combinazione con uno o più biologici.

Cosa emerge, finora, da questo registro?

In generale, i dati analizzati finora, relativi a 5882 pazienti, indicano che l'aggiunta di uno o più biologici al metotressato aumenta l'incidenza degli eventi avversi. In particolare, si evidenzia come l'incidenza delle infezioni e delle infezioni gravi sia più elevata nei pazienti trattati con uno o più biologici rispetto a quelli trattati solo con il DMARD convenzionale. Unica eccezione tra le infezioni è rappresentata dalla varicella, che ha mostrato un'incidenza superiore nel gruppo trattato con il solo metotressato. Anche l'incidenza dei disturbi gastrointestinali ed epatobiliari finora risulta più alta nei pazienti trattati con

il solo DMARD. Rassicuranti i dati su neoplasie e decessi: ad oggi sono state registrati in totale quattro casi di tumore (due di leucemia linfatica acuta, uno di carcinoma della tiroide e uno di fibroadenoma mammario) e 12 decessi (di cui uno nel gruppo trattato con il solo metotressato, cinque nel gruppo trattato con il DMARD più un biologico e sei in quello trattato con il DMARD e più di un biologico).

Bibliografia

1. N. Ruperto, et al. Long-term safety and effectiveness of adalimumab in children with moderately to severely active polyarticular or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. EULAR 2015; abstract OP0065.
2. F. De Benedetti, et al. Tapering and withdrawal of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in inactive disease: results from an alternative dosing regimen in the tender study. EULAR 2015; abstract SAT0483.
3. F. De Benedetti, et al. Safety and efficacy of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 5-year data from tender, a phase 3 clinical trial. EULAR 2015; abstract THU0508.
4. M. Gattorno. Impact on NGS in daily practice in autoinflammatory diseases. EULAR 2015; abstract SP0015.
5. F.R. Lepri, et al. Single center experience in next generation sequencing for genetic diagnosis of autoinflammatory disorders (AIDS). EULAR 2015; abstract OP0008.
6. Stefano Volpi, et al. Blood interferon signature as a screening for type I interferonopathies in children with early-onset SLE and vasculopathy. EULAR 2015; abstract OP0007.
7. Gian Marco Moneta, et al. Increased muscle interferon- γ expression levels in juvenile dermatomyositis. EULAR 2015; abstract OP0134.
8. J. Swart, et al. The Addition Of One Or More Biologics To Methotrexate In Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Increases The Incidence Of Infections And Serious Adverse Events. The 5882 Pharmachild Cohort. EULAR 2015; abstract OP0062.

Intervista al dottor Marco Gattorno

La sessione del congresso PReS dedicata alle malattie autoinfiammatorie pediatriche è stata una di quelle più interessanti. Questo sia per il loro interesse intrinseco sia perché queste malattie stanno insegnando moltissimo sulle patologie infiammatorie, anche dell'adulto, e quali sono i meccanismi di controllo dell'infiammazione anche per malattie molto più diffuse con l'artrite reumatoide, le vasculiti o il Lupus.

Facciamo il punto su questi temi con il dottor **Marco Gattorno** del Centro di Reumatologia Pediatrica, Ospedale Gaslini di Genova.

Dottor Gattorno quali sono state le principali novità del congresso PReS per quanto concerne le malattie autoinfiammatorie pediatriche?

Direi che sono principalmente tre: sono state identificate nuove patologie autoinfiammatorie, si è parlato molto delle patologie che derivano dalla produzione esagerata di interferone di tipo 1 e, infine, si è valutata le prospettive del next generation sequencing.

Incominciamo dalla prima: quali sono le nuove patologie di cui si è venuti a conoscenza?

Si tratta di forme apparentemente molto rare di cui al congresso ha parlato Seza Ozen di Ankara. La collega ha fatto un excursus delle nuove forme di malattie autoinfiammatorie che stanno allargando in modo considerevole lo spettro delle manifestazioni cliniche associate a tali malattie genetiche.

Generalmente, parlando di forme autoinfiammatorie, pensiamo alle febbri periodiche ricorrenti, come il prototipo delle malattie autoinfiammatorie (febbre familiare mediterranea, sindrome TRAPS o sindrome da Iper IgD) oppure a quelle forme in cui convivono infiammazione e orticaria, le cosiddette criopiripatie, che vengono trattate in modo molto efficace dagli inibitori dell'interleuchina 1 (anakinra e canakinumab).

Adesso invece stanno emergendo nuove patologie autoinfiammatorie che stanno rivelando nuovi meccanismi eziopatogenetici, talvolta molto distanti dalla classica via di attivazione dell'interleuchina 1 tramite il complesso intracellulare dell'inflammasoma.



Dottor Marco Gattorno

Una di queste patologie, molto interessante, è una forma geneticamente determinata di poliarterite ANCA- negativa. Sono infatti state recentemente identificate forme famigliari di vasculite e descritte circa un anno fa da un gruppo israeliano e da un gruppo americano. In questi lavori si riportavano famiglie di etnia turca o ebraica georgiana caratterizzate da diversi casi di poliarterite ANCA-negativa di verosimile natura genetica. Si è visto che questa malattia è associata alla mutazione di un gene che codifica per la adenosina deaminasi-2. Questi pazienti presentano delle vasculiti ad esordio molto precoce, del tutto associabili ad una poliarterite nodosa, a cui spesso si associano degli stroke cerebrali e altri fenomeni ischemici in età molto precoce.

Sono forme con fenotipo molto variabile. In molti casi si presentano nella primissima infanzia con un fenotipo molto severo caratterizzato da vasculite cutanea o sistemica associata a stroke cerebrale, con esiti anche molto gravi, con possibili reliquati neurologici. In altri casi il fenotipo è più lieve, esordisce più tardivamente, ma comunque nella prima decade di vita, e sono caratterizzati soltanto da una vasculite cutanea (soprattutto livedo reticularis) associata ad infiammazione sistemica, in assenza di complicanze ischemiche.

È quindi possibile che molti casi di vasculite ANCA negative che vengono trattati dal reumatologo dell'adulto prendano origine da forme genetiche, specie se ad insorgenza precoce o se identificati nel contesto di un nucleo familiare con più pazienti affetti, anche se con fenotipo molto variabile.



Al Gaslini abbiamo raccolto la casistica italiana, che per ora ammonta a dieci casi.

Sarebbe molto interessante uno studio con i colleghi reumatologi dell'adulto per studiare l'effettivo impatto di questa nuova forma geneticamente determinata nel contesto della poliarteriti ANCA negative dell'adulto.

In ogni caso, come per tutte le malattie autoinfiammatorie monogeniche, conoscere i meccanismi patogenetici di una malattia per la quale è nota l'anomalia genetica ci sta spiegando moltissime cose anche sui meccanismi patogenetici delle vasculiti multifattoriali.

Passiamo alla seconda importante novità in questo campo, le interferonopatie. Di cosa si tratta?

Si è parlato molto delle malattie che prendono origine da una abnorme risposta nella produzione di interferone di tipo 1.

Questo nuovo gruppo di malattie è estremamente interessante e ha aperto una serie di conoscenze su alcuni meccanismi legati alla risposta infiammatoria successiva alla stimolazione della produzione di Interferone di tipo 1. L'interferone tipo 1 (α e β) è prodotto dalle cellule dell'immunità innata in seguito alla stimolazione di specifici recettori intracellulari sensibili allo stimolo di materiale genico sia di natura umana che virale e batterica. La sua produzione è classicamente coinvolta nella risposta a infezioni virali e determina l'attivazione dell'immunità innata e adattativa (linfociti T e B).

Nelle interferonopatie, sono state identificate una serie di mutazioni di alcuni geni coinvolti nella via di attivazione dell'interferone di tipo I. Tali mutazioni determinano una iperattivazione di tale via pro-infiammatoria in assenza di patogeni intracellulari con conseguente iper-produzione di IFN di tipo 1. Questa anomalia determina patologie anche molto severe e che hanno un fenotipo clinico molto severo caratterizzato dalla presenza di lesioni cutanee ulcerative legate ad una severa vasculopatia, da uno stato infiammatorio sistemico persistente e dalla produzione di auto-anticorpi. In alcuni pazienti si sviluppa nel tempo una grave pneumopatia interstiziale rapidamente ingravescente. Il quadro clinico di queste forme ha quindi importanti analogie con il Lupus eritematoso Sistemico. È molto interessante in questo senso notare come in effetti l'interferone di tipo I rappresenti una citochina cruciale anche nella patogenesi del LES. Anche in questo caso la conoscenza di malattie rare geneticamente determinate potrà essere estremamente utile per la comprensione dei meccanismi patogenetici di malattie multifattoriali sistemiche, come già osservato in seguito alla scoperta del ruolo dell'inflammasoma nelle criopirinopatie (CAPS).

Dal punto di vista terapeutico queste malattie differiscono radicalmente dalle "comuni" patologie autoinfiammatorie fino ad oggi conosciute. I pazienti con Interferonopatie infatti non rispondono alle terapie che si utilizzano normalmente nelle malattie autoinfiammatorie "classiche", come i farmaci anti citochine pro-infiammatorie, come gli inibitori di IL-1 di TNF e IL-6. Tale modesta risposta è ovviamente legata al diverso meccanismo eziopatogenetico, l'iper-produzione di IFN di tipo I, tipico di queste nuove malattie. Recentemente sono state segnalate esperienze aneddotiche e sono in corso trial terapeutici che prevedono l'uso di inibitori delle Jak chinasi (come tofacitinib e baricitinib), con risultati preliminari promettenti, per queste malattie altrimenti poco responsive ai comuni immunosoppressori.

Come si diagnosticano le interferonopatie?

Nel corso del congresso sono stati presentati da un giovane ricercatore del nostro Istituto, il dott. Stefano Volpi, (OP00007) i primi risultati di uno studio attualmente in atto presso l'ospedale Gaslini in collaborazione con il gruppo del prof. Yanick Crow di Manchester. È stata messa a punto una metodica che individua la "signature" genetica, cioè l'espressione di sei geni fortemente associati all'attività dell'IFN di tipo 1 e quindi altamente predittivo per una possibile interferonopatia.

Tale strumento si sta rivelando estremamente utile per lo *screening* di pazienti con sospetta Interferonopatia prima di essere sottoposti a test genetico. Grazie a questo test di screening abbiamo già individuato al Gaslini 2 pazienti affetti dalla forma più recente di Interferonopatia, la sindrome SAVI (STING-associated vasculoopathy with onset in infancy).

Terzo argomento “caldo”, la Next generation sequencing. Come sta impattando sulla reumatologia pediatrica?

Come noto, la tecnica di **Next generation sequencing** permette di ottenere, in poche ore, un quadro completo delle anomalie genetiche di tutta la parte codificante (esoma) del DNA. Tale nuova tecnica è pertanto molto importante nella diagnostica molecolare di tutte le **malattie genetiche ereditarie** (es. fibrosi cistica, beta talassemia, etc.).

In reumatologia, la NGS ha due importanti applicazioni. La prima è quella di aiutarci nella identificazione di nuovi geni associati a quadri infiammatori, e quindi ci permette di scoprire nuove malattie autoinfiammatorie, come nei casi sopra citati del deficit di ADA2 e della sindrome SAVI.

Questa nuova tecnica rende possibile l'identificazione di nuovi geni anche in famiglie con pochi individui affetti e, talvolta, anche in singoli pazienti, rappresentando un importantissimo passo in avanti rispetto alla classica analisi genetica di *linkage*, che necessitava la presenza di numerosi soggetti affetti in grossi nuclei familiari.

La seconda applicazione, di cui ha già accennato il dottor De Benedetti nella sua intervista, è di realizzare dei pannelli diagnostici in grado di per screenare con un solo prelievo tutti i 40 geni associati alle malattie autoinfiammatorie al costo di una determinazione di un singolo gene con la metodica tradizionale di sequenziamento Sanger. Tale possibilità rappresenta un indubbio vantaggio per quanto riguarda l'estensione dell'analisi molecolari dei pazienti con sospetta malattia autoinfiammatoria, pur nella complessità della interpretazione delle numerosi varianti geniche riscontrate. Sempre di più avremmo bisogno di esperti clinici e genetisti in grado di aiutare i reumatologi e i pediatri nell'interpretazione di queste tecniche diagnostiche avanzate.

Le malattie autoinfiammatorie stanno quindi vivendo un periodo di grandissima evoluzione ed espansione con l'identificazione di un numero sempre maggiore di difetti genici associati a quadro infiammatori che stanno facendo luce su nuovi meccanismi patogenetici. La conoscenza di tali meccanismi è ovviamente fondamentale per l'identificazione di target terapeutici sempre più mirati, che rappresentano la speranza per i pazienti affetti da queste malattie rare o ultra-rare, ma anche per patologie multifattoriali ben più frequenti.



Intervista al dottor Nicola Ruperto

Quest'anno Roma ha ospitato, in concomitanza con il congresso della European League Against Rheumatism (EULAR), anche quello della società europea di reumatologia pediatrica (PReS). In tutti i meeting annuali della PReS - e quello di quest'anno non ha fatto eccezione - si tiene un workshop del network PRINTO, fondato a Genova nel 1996 dal professor Alberto Martini, dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova, e attuale presidente della PReS. Obiettivo dell'incontro: aggiornare i membri della rete sugli studi in corso e fare il punto sull'avanzamento dei vari progetti, sull'arruolamento nei vari studi e sulle pubblicazioni ad oggi disponibili. Abbiamo chiesto di parlarci di alcuni di questi progetti a uno dei principali coordinatori del network, il dottor Nicola Ruperto, sempre del Gaslini di Genova.

Uno dei progetti più importanti della rete PRINTO è il MAS Criteria Study. Di che cosa si tratta esattamente?

MAS è l'acronimo di Macrophage Activation Syndrome, una complicanza potenzialmente mortale dell'artrite idiopatica giovanile sistemica. Il MAS Criteria Classification Study è un progetto internazionale, volto a sviluppare e validare un nuovo set di criteri di classificazione per la MAS associata all'artrite idiopatica giovanile sistemica. Il principal investigator del progetto è il professor Angelo Ravelli, dell'Istituto Gaslini di Genova, che alcuni anni fa aveva definito i criteri per fare la diagnosi di questa grave complicanza. Ora, con l'aiuto della rete di PRINTO, sono stati raccolti circa un migliaio tra casi e controlli e nel marzo dello scorso anno, a Genova, è stata fatta una consensus conference internazionale nella quale sono stati definiti i nuovi criteri di classificazione. Il lavoro in cui vengono presentati questi nuovi criteri è attualmente al vaglio di una rivista peer-review per essere pubblicato. Sono stati, invece, già pubblicati tre lavori sui risultati ottenuti nella parte di raccolta dei dati del progetto, che è stato finanziato da un grant congiunto dell'American College of Rheumatology e dell'EULAR; di conseguenza, il lavoro principale, se accettato, verrà pubblicato in parallelo sui rispettivi organi ufficiali delle due società scientifiche, Arthritis and Rheuma sia su Annals of the Rheumatic Diseases.

Ci sono ulteriori sviluppi di questo progetto?

A breve, dovrebbe prendere il via l'ultima fase, che comporterà la validazione dei nuovi criteri di classificazione in una coorte prospettica di pazienti con MAS. Nell'ultimo anno, inoltre, la collaborazione con la Histiocyte Society ha portato a iniziare un nuovo progetto volto a confrontare le caratteristiche dei



Dottor Nicola Ruperto

362 pazienti con MAS associata all'artrite idiopatica giovanile sistemica emerse durante la parte di raccolta dati del progetto con un largo campione di pazienti con linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL). Alcuni risultati di questo lavoro sono stati presentati quest'anno sotto forma di poster al congresso EULAR/PReS. Dall'analisi emerge che sebbene le due condizioni presentino caratteristiche cliniche e anomalie dei parametri di laboratorio simili, la frequenza della maggior parte delle manifestazioni cliniche e la gravità e la tendenza delle anomalie di laboratorio sono diverse. Per esempio, nei pazienti con FHL risultano più frequente l'epatosplenomegalia e più marcate la citopenia, l'ipofibrinogenemia e l'ipertransaminasemia, mentre nei con pazienti MAS sono stati trovati livelli più alti di ferritina ed LDH. Inoltre, l'emofagocitosi è stata riscontrata più comunemente nei soggetti con FHL. Le differenze osservate inducono, quindi, a ritenere opportuno l'impiego di differenti criteri diagnostici per le due condizioni.

Altro progetto di grande rilievo del network PRINTO è SHARE. In che cosa consiste?

SHARE, acronimo di Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe, è un progetto multidisciplinare finanziato dall'Unione europea, il cui obiettivo principale è quello di fornire ai Paesi europei raccomandazioni sulle terapie da utilizzare nelle diverse malattie reumatiche pediatriche, sulla base di revisioni sistematiche della letteratura e di survey online. Nell'ambito di questo progetto, il ruolo principale di PRINTO è stato appunto quello realizzare queste survey, con l'obiettivo di caratterizzare come vengono erogate le cure

dai centri di reumatologia pediatrica aderenti al network, e di inviarle ai centri stessi, presenti soprattutto in Europa, ma anche in altri Paesi extraeuropei. I risultati ufficiali di queste survey sono stati per ora presentati solo all'Unione europea sotto forma di report, ma non ancora pubblicati in modo ufficiale. Da una prima analisi, il dato che emerge - peraltro non inatteso - è l'esistenza di disparità tra i Paesi dell'Europa occidentale e quelli dell'Europa dell'Est; in questi ultimi, in particolare, i pazienti sembrano avere meno accesso ai farmaci biologici, innovativi e molto efficaci, ma - come sappiamo - anche più costosi di quelli convenzionali. Ciò potrebbe avere un'influenza sull'outcome dei bambini, anche se questo è tutto da dimostrare e non ci sono, al momento, dati ufficiali a supporto di quest'ipotesi. Tra l'altro, questa discrepanza nell'utilizzo dei biologici emerge anche dall'analisi del registro Pharmachild, un progetto molto importante di farmacovigilanza coordinato dal network PRINTO, anch'esso finanziato dalla Ue e oggetto anche di una presentazione orale al congresso EULAR/PreS.

Ulteriori obiettivi del progetto SHARE, al di là di quello globale?

Grazie ai dati raccolti tramite SHARE, PRINTO sta rinnovando il suo sito internet. Il sito è stato creato nel 2004 con un finanziamento dell'Unione europea e ha avuto un successo straordinario: ha, infatti, più di 11.000 accessi giornalieri da oltre 130 Paesi. Nella home page, c'è un link arancione a una pagina di informazioni per le famiglie, nella quale si trovano schede su cosa sono le malattie reumatiche pediatriche, quali sono i centri dove vengono curate e quali sono le associazioni di supporto a cui si può rivolgere, il tutto redatto in oltre 50 lingue diverse. Il finanziamento avuto da SHARE ci ha permesso di aggiornare il sito e il suo contenuto. La nuova versione non è ancora online, perché attualmente siamo in una fase di traduzione dei testi, ma dovrebbe essere pronta verso la fine dell'anno. Avrà illustrazioni personalizzate, caratteristiche dinamiche e sarà accessibile da vari dispositivi, compresi smartphone e tablet. Per chi volesse averne un'anticipazione, è possibile dare uno sguardo a una versione test attraverso il link: www.printo.it/pediatric-TEST/home.

Una delle patologie sotto i riflettori al congresso PReS di quest'anno è stata la dermatomiosite. Il network PRINTO ha dato qualche contributo in questo ambito?

Certamente. Uno dei progetti portati avanti è il New onset JDM trial, uno studio randomizzato e controllato sulla dermatomiosite giovanile, in cui si è confrontato il trattamento con solo prednisone con la combinazione di prednisone e ciclosporina A e la combinazione di ciclosporina e metotressato. L'arruolamento nel trial, il primo del genere su una popolazione pediatrica, ormai è concluso; in totale sono stati randomizzati 139 pazienti di 55 Paesi diversi, selezionati presso 55 centri. I risultati principali sono stati presentati l'anno scorso, tut-

tavia, durante una sessione del congresso EULAR/PReS se ne è parlato nuovamente. L'analisi dei dati, ormai completata, mostra fondamentalmente che nei bambini all'esordio con dermatomiosite la terapia di prima scelta è rappresentata dall'associazione tra cortisone e metotressato e che finora non sono emersi problemi gravi di sicurezza. Nel frattempo, il lavoro è stato accettato da Lancet, ma è ancora sotto embargo e non è ancora stato pubblicato. Lo studio, comunque, non è finito. I pazienti arruolati, infatti, continueranno a essere seguiti in modo da aver per ognuno 5-10 anni di follow-up.

Bibliografia

A. Horne, et al. *Macrophage Activation Syndrome And Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Is Their Clinical Phenotype Really Similar?* EULAR 2015; abstract SAT0486.

J. Swart, et al. *The Addition Of One Or More Biologics To Methotrexate In Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Increases The Incidence Of Infections And Serious Adverse Events. The 5882 Pharmachild Cohort.* EULAR 2015; abstract OP0062.



I risultati principali dello studio TENDER, un trial clinico presentato nel corso del meeting annuale EULAR che si sta tenendo a Roma, hanno documentato il mantenimento di un'efficacia sostenuta del tocilizumab, a 5 anni dall'inizio del trattamento, in bambini affetti da artrite giovanile idiopatica (AIG) severa e persistente. Lo studio, inoltre, ha dimostrato la buona tollerabilità del trattamento nello stesso arco temporale.

I dati a 2 anni del medesimo studio avevano già documentato l'efficacia del trattamento con l'inibitore dell'interleuchina 6 nella cura dell'AIG persistente e di grado severo, per cui i risultati dello studio a 5 anni confermano il beneficio del farmaco nel trattamento dell'AIG in questo set di pazienti.

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

Si può presentare nel bambino in tre forme:

- la forma oligo o pauciarticolare: è la più frequente; interessa al massimo quattro articolazioni e quasi sempre "grandi articolazioni" come ginocchia, caviglia, gomiti e polsi. Durante il corso della malattia il numero delle articolazioni coinvolte può aumentare; in questo caso si parla di forma oligoarticolare "estended", cioè estesa ad altre articolazioni
- la forma poliarticolare: sono colpite più di quattro articolazioni fin dalla diagnosi e in genere anche le piccole articolazioni delle mani o dei piedi
- la forma sistemica: in questi bambini prevalgono le manifestazioni di un'inflammatione generalizzata (malessere, febbre elevata, particolari macchie sulla pelle, ingrandimento del fegato, della milza e dei linfonodi). In questa forma, l'artrite può comparire più tardi, anche dopo settimane o mesi di malattia. Le bambine e le ragazze sono più colpite dei maschi. L'artrite giovanile idiopatica è più frequente nel Nord Europa e meno nei Paesi mediterranei.

Nonostante i meccanismi patogenetici dell'AIG non siano ancora completamente noti, l'osservazione di una marcata attivazione del sistema immunitario

innato e l'assenza di autoanticorpi ha generato l'ipotesi secondo la quale l'AIG potrebbe essere inquadrata come sindrome autoinfiammatoria e l'IL-6 avrebbe un ruolo primario nello sviluppo di questa condizione.

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

Lo studio in questione prevedeva tre fasi:

- una prima fase, della durata di 12 settimane, che prevedeva la randomizzazione doppio cieco a TCZ o a placebo,
- una seconda fase di estensione del trattamento attivo, in aperto, fino a 2 anni
- una terza fase di estensione del trattamento attivo, in aperto, fino a 5 anni. In questa terza fase, ai pazienti che mantenevano la condizione di malattia clinicamente inattiva per 3 mesi (dopo completamento della seconda fase) era data la possibilità di essere sottoposti a regime di trattamento alternativo, comprendente la riduzione della posologia e la successiva sospensione del trattamento.

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

In particolare, lo studio ha dimostrato che:

- le risposte ACR si sono mantenute immutate nel corso del trial;
- 39 pazienti su 122 hanno mantenuto la condizione di inattività di malattia per 12 settimane ed hanno iniziato il regime di trattamento alternativo; 32 hanno completato lo studio;
- il trattamento con TCZ ha portato alla riduzione della posologia di glucocorticoidi (GC) orali;

Per quanto riguarda la safety, il trattamento con TCZ è risultato ben tollerato.

A tal riguardo, è stato osservato che:

- il tasso di eventi avversi/anno e di AE seri non è aumentato da 2 a 5 anni di follow-up;
- la maggior parte degli AE non è risultata correlata al trattamento in oggetto e le infezioni sono state causa di AE seri in un caso su due;
- non sono emersi nuovi segnali di safety
- sono stati documentati quattro decessi in 5 anni, solo uno dei quali (decesso per sepsi) correlato direttamente al trattamento in oggetto.

Bibliografia

De Benedetti F. et al. Safety and efficacy of Tocilizumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: 5-Year Data from TENDER, a Phase 3 Clinical Trial - Poster Presentation THU0508.

“THIS FEELING”, LA APP PER I PICCOLI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE



Uno studio presentato al XVI congresso annuale della Lega Europea contro le Malattie Reumatiche (EULAR 2015) dimostra l'efficacia di una nuova app interattiva per iPad realizzata per aiutare le ragazze e i ragazzi che soffrono di Artrite Idiopatica Giovanile (JIA) a parlare del loro dolore. La app si chiama “This Feeling!”

La app è stata sviluppata dal National Institute of Health Research (NIHR) and Arthritis Research UK in collaborazione con “Child and Family training”.

L'artrosi idiopatica giovanile (AIG) è il disturbo reumatologico più frequente nei giovani; ne è colpito un bambino su 1000 e comincia prima dei 16 anni di età. Interessa una o più articolazione per almeno 6 settimane ed è caratterizzata da differenti sottotipi clinici.

Il dolore è il sintomo più comune della AIG e crea disagio, impattando negativamente sul benessere fisico, sociale ed emotivo del bambino. Questa forma di dolore è soggettiva, cosa che rende una vera sfida comprenderne l'entità reale, soprattutto nel caso dei bambini che non hanno ancora una sufficiente capacità di comunicare a parole le proprie sensazioni, rendendo difficile allo stesso tempo il trattamento.

Spesso nei piccoli pazienti gli episodi non sono predicibili e non vengono gestiti adeguatamente, molto spesso perché il dolore è difficile da quantificare “Il dolore può essere descritto in termini di localizzazione, severità, intensità, impatto emotivo. Ciò vuol dire che il dolore è avvertito/vissuto diversamente non solo tra soggetti diversi ma anche dallo stesso soggetto in momenti diversi della sua vita” ha sottolineato la professoressa Wendy Thomson della NIHR Manchester Musculoskeletal Biomedical Research Unit nel Regno Unito.

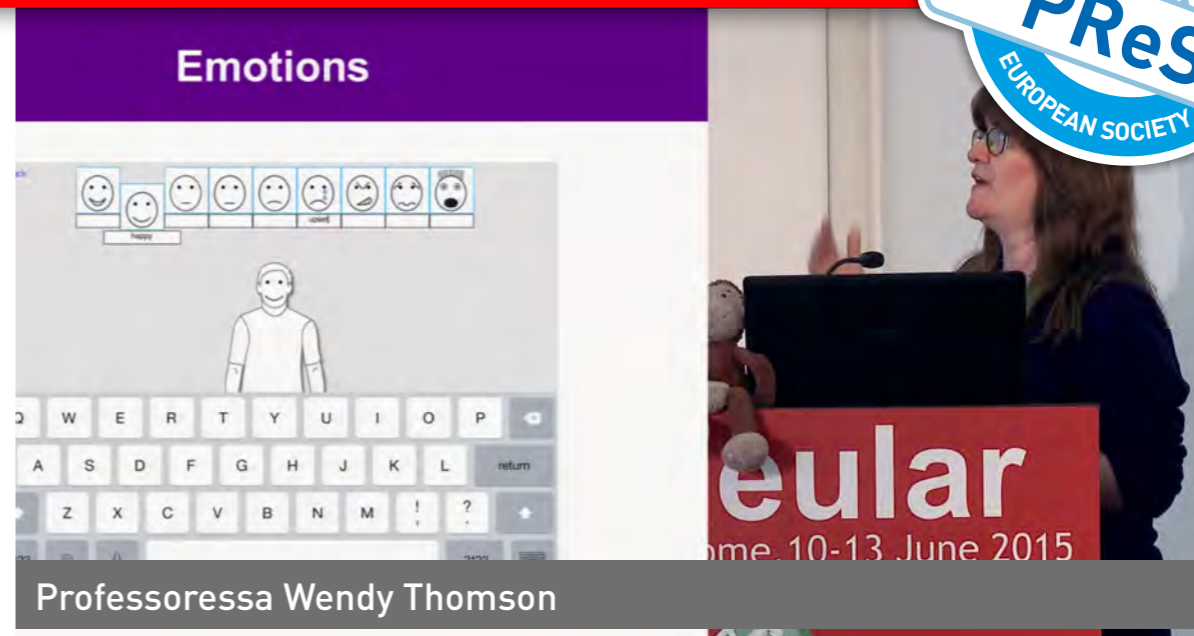
Per i bambini spesso si usa la scala del dolore con le espressioni del viso (Faces pain scale revised) anche se risulta comunque difficile interpretare il loro livello di disagio e dolore.

La app si basa su “My feeling” che è un tool che parte dalle esperienze somatiche ed emotive.

Come funziona la App

La prima schermata della app chiede di scegliere il sesso, si passa quindi alla scelta di un viso che possa rappresentare al meglio quello che si prova (dolore blando, medio, intenso, molto forte, da 0 a 10 di espressioni facciali).

Ci sono, quindi, dei disegni schematici che raffigurano una tipologia di dolore



GUARDA L'INTERVISTA

(es. saette, fuoco etc...) e che vanno posizionati sul luogo dolorante dello schema corporeo rappresentato. Si possono scegliere anche più simboli rappresentativi del dolore e posizionarli in più punti della figura.

I bambini possono anche aprire una schermata in cui c'è una tavolozza di colori e scegliere il colore che più rappresenta il loro dolore e quindi disegnare proprio come se usassero una penna.

Questo strumento è stato testato in 43 bambini tra i 5 e i 16 anni con artrosi idiopatica giovanile, per valutarne la facilità d'uso ma anche l'utilità nell'interpretare il dolore.

I piccoli pazienti sono stati reclutati presso il Royal Manchester Children's Hospital e facevano parte di una coorte dello studio CAPS (Childhood Arthritis Prospective Study) proprio sull'artrosi giovanile.

In questi ragazzi il dolore veniva valutato in tre step sottoponendoli prima alla “Visual analogue scale”, poi alla “Faces pain scale revised” e poi alla app “My pain”.

“Il tempo di completamento medio della app è stato di 8 minuti e può essere considerato accettabile” come ha dichiarato la professoressa Wendy Thomson.





Il 95% dei piccoli pazienti hanno preferito la app come strumento per la valutazione del dolore rispetto alle altre due scale convenzionali e più della metà l'ha descritta come divertente.

La schermata con la scelta delle espressioni facciali è stata quella preferita soprattutto dai più piccoli. Secondo i bambini questo strumento è da preferire a quelli cartacei perché si riesce a descrivere meglio ciò che si prova rispetto che a scriverlo su un pezzo di carta. Tra i commenti riportati dai partecipanti un bimbo ha dichiarato di preferire la app perché spesso quando scrive sul foglio avverte dolore derivante dal suo problema.

Sono stati suggeriti anche dei miglioramenti come quello di andare più nello specifico di ogni zona del corpo per localizzare il dolore, ad esempio avere la possibilità su una mano, un piede di localizzare il punto preciso dolorante e quindi poter zummare sullo schema corporeo rappresentato e ingrandire determinate zone.

“È di cruciale importanza per i bambini e i giovani essere in grado di comunicare il loro dolore, per avere accesso al supporto migliore per gestire la loro condizione sul lungo periodo. Questa app utilizza tecnologie e strumenti che sono familiari ai giovani, un manichino interattivo, icone posizionabili, espressioni facciali e strumenti per disegnare, per invitarli a descrivere il tipo di dolore che provano, l'intensità, la localizzazione, la diffusione e l'impatto emotivo in ogni momento”, ha spiegato la professoressa Thomson.

In conclusione, questa app sul dolore è un approccio multidimensionale promettente per comunicare il dolore da AIG e potrebbe aiutare i più giovani ad avere un ruolo attivo nella gestione del loro dolore. È uno strumento per aiutare anche medici e pazienti nel trattare il dolore in maniera più efficace ed infine può raccogliere dati sul dolore mentre questo accade negli ambienti più disparati (es. casa, ospedale etc).

Emilia Vaccaro

Bibliografia

“This feeling!”: can an iPad app help children with juvenile idiopathic arthritis communicate pain?” https://www.youtube.com/watch?v=Uuz_dGIYFzY

Stando ai risultati di un lavoro presentato nel corso del congresso EULAR, il processo di transizione dell'assistenza di pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) da reparti pediatrici a reparti per adulti non si accompagna ad un incremento dell'attività di malattia, come ritenuto erroneamente in passato. Questo periodo di transizione delle cure, però, si associa ad un incremento del rischio di drop-out, soprattutto nei pazienti con ridotta attività di malattia.

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

Si può presentare nel bambino in tre forme (pauciarticolare, poliarticolare e sistemica).

Il lavoro presentato al congresso è uno studio osservazionale della durata di 3 anni, avente lo scopo di determinare se il processo di transizione delle cure fosse associato, in base ad alcune ipotesi non ancora corroborate da studi clinici, da un incremento dell'attività di malattia e da un tasso di drop-out più elevato. Ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di identificare i fattori associati con l'attività di malattia e il tasso di drop-out in questa fase della gestione della malattia.

A tal scopo, sono stati reclutati, dopo aver prestato il loro consenso informato, 176 pazienti affetti da tutti i sottotipi conosciuti di JIA, di età compresa tra i 10 e i 24 anni. Questi sono stati divisi in tre classi di età e in relazione al reparto che li aveva in cura, secondo la classificazione seguente: 1) pazienti in reumatologia pediatrica (età 10-13 anni); 2) pazienti in fase di transizione delle cure (età 14-17 anni); 3) pazienti in reumatologia degli adulti (età 18-24 anni).

Lo studio definiva come 'drop-out' la mancata presentazione dei pazienti alle visite di controllo programmate durante l'intero terzo anno di osservazione previsto dal protocollo.

I pazienti reclutati nelle tre classi sopra menzionate non differivano, in partenza, relativamente ad alcune variabili quali il sottotipo di JIA, il sesso, la presenza di uveite, la negatività per il fattore reumatoide e la positività per l'antigene HLA-B27 nonché per l'impiego pregresso o corrente di DMARD. Secondo le attese, invece, i gruppi differivano in base all'età e alla durata di malattia.

I risultati hanno mostrato che il tasso di drop-out rilevato nel campione di pazienti in toto è stato pari al 20%. Non solo: il tasso di drop-out è risultato si-



gnificativamente più elevato nel gruppo di pazienti in transizione di assistenza da reparti pediatrici a reparti per adulti rispetto agli altri due gruppi ($p < 0,01$).

Lo studio, inoltre, ha documentato anche che i pazienti che "marcavano" visita al terzo anno mostravano un'attività di malattia significativamente più bassa all'inizio dello studio (punteggio mediano JADAS 27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) = 1,7; punteggio mediano DAS28 = 1,5) mentre non differivano con gli altri in relazione al sottotipo di JIA, alla presenza di uveite, alla negatività per il fattore reumatoide e per l'antigene HLA-B27.

Bibliografia

Van Pelt P et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: OP0021

Identificati nuovi criteri per la safety

Stando ai risultati di uno studio condotto da ricercatori tedeschi e presentato nel corso del congresso EULAR, il vaccino contro la varicella potrebbe essere efficace e sicuro anche in bambini affetti da malattie reumatologiche pediatriche, in terapia con farmaci immunosoppressivi. Grazie all'identificazione di una batteria di test ematici, i ricercatori sono stati in grado di identificare diversi sottogruppi di pazienti eleggibili alla vaccinazione, proteggendoli in tal modo da un'infezione potenzialmente letale.

Come è noto, le malattie reumatiche sono ad eziologia autoimmunitaria e richiedono il ricorso a farmaci immunosoppressivi, in grado di deprimere la risposta immunitaria. Per contro, l'immunosoppressione non è scevra di conseguenze, esponendo questi pazienti al rischio di infezioni.

“Nonostante la varicella rappresenti un'affezione pediatrica comune e spesso di entità lieve, al contrario può trasformarsi in una malattia potenzialmente letale in bambini immunocompromessi, come quelli affetti da malattie reumatologiche pediatriche – ricordano gli autori dello studio. - Un vaccino contro la varicella è disponibile, ma la sua safety in bambini immunocompromessi è ancora oggi oggetto di dibattito nella comunità scientifica”.

Gli autori di questo studio hanno messo a punto una batteria di comuni test ematici da utilizzare per identificare i soggetti eleggibili alla vaccinazione. Per arrivare a questo risultato, hanno reclutato 21 pazienti suscettibili al virus della varicella, con malattia reumatologica pediatrica clinicamente inattiva, in trattamento con metotressato e/o prednisone, leflunomide, mofetil micofenolato o con un DMARD biologico immunosoppressore.

I pazienti, di età compresa tra 2 e 18 anni, sono stati sottoposti a screening ematologico per la rilevazione di una conta leucocitaria $\rightarrow 3.000/\mu\text{l}$, una conta assoluta linfocitaria $\rightarrow 1.200/\mu\text{l}$, livelli di IgG $\rightarrow 500 \text{ mg/dl}$ e la presenza di IgM o IgG contro la tossina tetanica. I pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva aggressiva sono stati sottoposti a screening per livelli di CD4 $\rightarrow 200/\mu\text{l}$ (soggetti di età $\rightarrow 5$ anni) per livelli di CD4 $\rightarrow 500/\mu\text{l}$ (soggetti di età compresa tra 1 e 5 anni) e per la reattività delle cellule T ad un agente mitogeno o ad un antigene.

I pazienti che soddisfacevano i criteri di safety sopra menzionati, sono stati sottoposti a dose singola o ripetuta del vaccino senza sospendere la terapia immunosoppressiva.



Nove pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva moderata e 12 pazienti sottoposti a terapia aggressiva hanno soddisfatto tutti i criteri di safety sopra menzionati.

Di questi 21 pazienti, 8 erano già stati sottoposti a vaccinazione contro la varicella prima dell'inizio dello studio ed hanno ricevuto solo una dose di richiamo, mentre 7 hanno ricevuto una seconda dose di vaccino e 13 la prima dose nel corso del periodo di osservazione dello studio.

I risultati hanno documentato la presenza di livelli di IgG contro il virus della varicella $\rightarrow 150 \text{ UI/mL}$, mentre in 5 dei 7 pazienti trattati con una seconda dose di vaccino sono stati rilevati livelli di IgG contro il virus della varicella $\rightarrow 500 \text{ UI/mL}$. Non sono stati registrati casi di varicella indotta dal vaccino né tanto meno complicanze. Inoltre, nessuno dei pazienti reclutati è andato incontro a recidivazione di malattia.

Nel commentare i risultati, gli autori dello studio hanno sottolineato come, sottoponendo a screening soggetti pediatrici (a rischio varicella) ad una batteria di test immunologici di semplice esecuzione, sia possibile vaccinare un numero maggiore di bambini immunocompromessi, senza che debbano per forza interrompere il loro trattamento per la malattia reumatologica di cui sono sofferenti.

Bibliografia

Speth F, et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: OP0069.

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL MALATO REUMATICO

Health Professional, figure fondamentali

Gli Health Professional (HP) rappresentano uno dei pilastri dell'EULAR, insieme a reumatologi e associazioni di pazienti. Essi sono costituiti da professionisti sanitari (non medici) specializzati in reumatologia quali fisioterapisti, infermieri, terapisti occupazionali, psicologi, assistenti sociali, nutrizionisti, podologi e altri operatori sanitari. La loro funzione principale è quella di promuovere la collaborazione multidisciplinare e la formazione dei singoli professionisti nel trattamento delle malattie reumatiche in Europa. Inoltre, gli Health Professional si impegnano nell'incoraggiare le attività di ricerca riguardanti le patologie reumatiche e nel promuovere il ruolo del paziente come esperto chiave del proprio trattamento.

Gli HP sono stati fondati nel 1989 come una piattaforma europea per la collaborazione e la condivisione di informazioni tra i vari operatori sanitari che lavorano in reumatologia. Fanno parte dell'EULAR gli HP di 19 Stati membri, ai quali se ne sono aggiunti altri 6 nel corso del congresso EULAR 2015. Gli HP italiani sono membri di EULAR da giugno 2011.

Tra i progetti più recenti promossi dagli HP possiamo citare uno studio sulla quantificazione della tendenza di reumatologi, infermieri specializzati e fisio-

terapisti nell'incentivare l'attività fisica nelle persone con artrite reumatoide. Questo progetto, coordinato da **Nina Brodin** del Karolinska Institutet e **Christina H. Opava**, vicepresidente degli HP europei, è stato intrapreso in Italia, Svezia e Olanda e ha previsto la compilazione di un questionario da parte di medici e HP. Da questa ricerca è emerso che i professionisti italiani considerano le proprie competenze più elevate rispetto ad altri Stati, ma sono anche più interessati nella formazione per promuovere l'attività fisica (1).

Gli HP hanno istituito un gruppo di studio sull'approccio terapeutico alle patologie reumatologiche che interessano il piede e la caviglia. Questo gruppo di studio è stato organizzato dal professor Anthony Redmond, presidente degli HP europei.

Gli HP sono attivamente coinvolti nell'iniziativa promossa da PARE (People with Arthritis/Rheumatism in Europe), World Arthritis Day, che si celebra tutti gli anni il 12 di ottobre e che ha lo scopo di sensibilizzare l'opinione pubblica e i professionisti sulle malattie reumatologiche e sulle loro implicazioni sociali, economiche, politiche e sull'appropriatezza professionale.

Gli Health Professional stanno attualmente lavorando alla realizzazione di un questionario rivolto a tutti i professionisti sanitari che ha lo scopo di stabilire le



loro necessità formative e professionali. Questo questionario verrà sviluppato in tutte le lingue degli stati membri e verrà divulgato a tutti gli HP che aderiscono all'EULAR.

“Per quanto riguarda l'Italia, ha affermato la Dottoressa **Tiziana Nava** che fa parte dello Standing Committee degli Health Professional EULAR, gli HP del nostro Paese sono attivamente impegnati in attività di formazione per promuovere la collaborazione multidisciplinare nel trattamento delle malattie reumatiche. Sono in corso proposte di formazione online e vengono organizzati workshop dedicati agli HP per una formazione multidisciplinare sulla cura delle malattie reumatiche”.

Al congresso EULAR 2015 di Roma gli HP hanno presentato sessioni scientifiche di alta qualità introducendo nuove ricerche inerenti alla pratica degli Health Professional. Al congresso ci sono state 13 sessioni di HP, tra cui due sessioni abstract e due tour dei poster.

Uno degli argomenti trattati durante le diverse sessioni è stato il livello di esercizio fisico da prescrivere alle persone affette da malattie reumatiche, insieme ad argomenti che hanno toccato temi come l'etnicità e il ruolo di internet nella cura e nella ricerca per pazienti e professionisti.

Tra i tanti poster degli HP presentati al congresso, uno studio interessante è stato quello che ha comparato l'efficacia dell'esercizio fisico praticato in gruppo in ambito ambulatoriale, rispetto all'esercizio fisico praticato a casa, con o senza la supervisione di un fisioterapista in soggetti con spondilite anchilosante stabilizzati con inibitore del TNF. Questo studio è stato condotto da **Tiziana Nava** del Dipartimento di Ortopedia e Reumatologia dell'Università degli Studi di Milano, **Jacopo Sollini** e **Pietro Scendoni** della Reumatologia dell'IRCCS-INRCA di Fermo e **Angelica Parlatoni** e **Valerio Moretti** della UOC di Riabilitazione dell'IRCCS-INRCA di Fermo.

I ricercatori hanno arruolato 30 pazienti. Di questi, 15 hanno ricevuto istruzioni per un programma di esercizi di gruppo da praticare per tre giorni alla settimana, più 45 minuti al giorno di esercizi praticati sotto la supervisione dello stesso fisioterapista per un periodo di sei settimane. Gli altri 15 pazienti hanno praticato gli esercizi, illustrati da un fisioterapista, individualmente presso la propria abitazione per tre giorni a settimana per un periodo di sei settimane. I ricercatori hanno valutato il livello del dolore, la mobilità della colonna, la funzione fisica e la disabilità dei pazienti prima e dopo il trattamento e a un mese e sei mesi, fino alla fine del trattamento. Nello studio, tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento significativo degli outcome grazie all'esercizio fisico. Tuttavia, la costanza nell'esercizio e la supervisione del fisioterapista hanno portato ad un miglioramento dei risultati. Dopo sei mesi, in assenza di esercizio a casa e di supervisione del fisioterapista, i livelli di miglioramento sono ritornati allo stadio iniziale di prima rilevazione (2).



Dottoressa Tiziana Nava

GUARDA L'INTERVISTA

All'interno del congresso è stato inoltre organizzato un gruppo di studi per fisioterapisti, nel corso del quale è stato presentato e discusso il progetto vincitore dell'EULAR HP Research Grant 2015 “L'attività fisica e la valutazione della capacità aerobica – un sondaggio tra i pazienti e gli operatori sanitari in Svezia, Irlanda, Danimarca e Belgio”.

L'ampio spazio che è stato dedicato agli HP al congresso di Roma dimostra l'importanza di queste figure professionali nella gestione dei pazienti con malattie reumatiche. Gli HP sono infatti uno dei pilastri dell'EULAR insieme agli specialisti reumatologi e ai pazienti, allo scopo di favorire una gestione multidisciplinare delle malattie reumatiche.

Elisa Spelta

Bibliografia

1. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-015-3267-4; Promotion of health enhancing physical activity in rheumatoid arthritis: a comparative study on healthcare providers in Italy, The Netherlands and Sweden.
2. “Is group-based exercise better than home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy? A randomized controller study” J. Sollini, T. Nava, A. Parlatoni, V. Moretti, P. Scendoni; 2015.



EPIGENETICA INFLUENZA RISPOSTA AI FARMACI ANTI-TNF NEI PAZIENTI CON PSA



L'efficacia dei farmaci anti-TNF nel trattamento dei pazienti con PsA è ormai acclarata da tempo. Tuttavia, la risposta a questi farmaci è altamente variabile nella popolazione. Uno studio presentato nel corso dell'ultimo giorno di sessioni del congresso, condotto da ricercatori canadesi, ha dimostrato come il pattern globale di metilazione del DNA differisca nei soggetti 'responder' al trattamento con farmaci anti-TNF-alfa rispetto a quelli 'non responder', rendendo conto, in tal modo, dei motivi alla base della variabilità di risposta a questa classe di farmaci.

“Come è noto, i farmaci anti-TNF, per quanto mostrino ottimi risultati in alcuni pazienti affetti da PsA, non risultano efficaci nel 40% dei pazienti trattati. Inoltre, una proporzione di pazienti inizialmente 'responder' alla terapia, compresa tra il 20% e il 50%, diventa refrattaria al trattamento nelle settimane o mesi successivi – ha ricordato il dr. O'Rielly, autore principale dello studio”.

Date le recenti evidenze epigenetiche che suggeriscono l'influenza dei fattori ambientali nella modulazione dell'espressione dei geni codificanti presenti nel nostro DNA, il gruppo canadese ha voluto verificare con questo studio se le alterazioni della metilazione del DNA potessero o meno essere responsabili della variabilità di risposta ai farmaci anti-TNF.

A tal scopo è stato effettuato lo screening genomico del profilo di metilazione del DNA su campioni ematici di 41 pazienti affetti da PsA. Di questi pazienti, 21 sono risultati 'responder' a farmaci anti-TNF (13 erano stati trattati con etanercept, otto con adalimumab).

Venti pazienti su 41 sono risultati, invece, 'non responder' al trattamento: di questi 15 erano stati trattati con etanercept e cinque con adalimumab.

I ricercatori hanno misurato la metilazione nei siti CpG (regioni del DNA dove le citosine possono essere metilate) usando un approccio genomico ad hoc e selezionando, sulla base della rilevanza funzionale nei pathway di trasduzione mediati dal TNF, le regioni di interesse che presentavano differenze nei livelli di metilazione $\geq 5\%$ ed un p-value corretto minore di 0,05.

Dopo aver filtrato i risultati per qualità, i ricercatori hanno individuato 384.599 siti CpG per i soggetti 'responder' ai farmaci anti-TNF e 368.863 siti CpG per i soggetti 'non responder'. Un ulteriore step di selezione ha portato all'individuazione di 72 siti CpG di interesse nel gruppo di soggetti 'responder' ai farmaci anti-TNF e di 91 siti CpG di interesse nel gruppo dei 'non responder', sulla base dei requisiti esposti sopra.

I geni implicati in una migliore risposta ai farmaci anti-TNF sono risultati essere i seguenti: TRAPPC9 (che funziona come un attivatore di NF- κ B), CCR6 (che regola la migrazione e il reclutamento di cellule dendritiche e linfociti T), e PSORS1C3 ("psoriasis susceptibility 1 candidate 3"). Associati, invece, alla mancata risposta ai farmaci anti-TNF sarebbero i geni CD70 (che codifica una proteina che funge da ligando per TNFRSF27/CD27) e TNFRSF1B (che codifica l'espressione di un membro della superfamiglia dei recettori del TNF che media la maggior parte degli effetti metabolici del TNF-alfa).

I ricercatori si sono mostrati sorpresi nell'osservare come alcuni geni da loro identificati, come TNFRSF1B e CD70, sembrano giocare un ruolo nei pathway di trasduzione del TNF-alfa e come le variazioni del pattern di metilazione si verificano proprio in regioni dei due geni che sembrano essere coerenti con la risposta osservata ai farmaci e, quindi, con gli effetti funzionali. Ulteriori studi si concentreranno sulle regioni adiacenti ai siti CpG identificati, allo scopo di analizzare i promotori e gli "enhancer" dei migliori geni candidati e caratterizzare in maniera più approfondita gli effetti della mutazione della metilazione in queste regioni. Il tutto dovrebbe essere completato con l'analisi di uno studio di coorte prospettico indipendente.

Nel complesso, i dati dello studio presentato suggeriscono la possibilità di identificare, nel prossimo futuro, dei biomarker che sarebbero predittivi della risposta ai farmaci anti-TNF in pazienti con PsA.

Bibliografia

O'Rielly DD et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di poster: OP0200.

SPONDILITE ANCHILOSANTE, EPIGENETICA INFLUENZA PROGRESSIONE DI MALATTIA

Uno studio presentato nel corso del congresso EULAR ha dimostrato che la metilazione del DNA – un meccanismo epigenetico che regola l'espressione genica – potrebbe influenzare la progressione del danno strutturale alle articolazioni e a livello del rachide nella spondilite anchilosante (AS).

Lo studio ha documentato, nello specifico, l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa tra un basso score di metilazione e una progressione di malattia più pronunciata, documentata per via radiografica, postulando un ruolo del fumo nel deterioramento dell'outcome di malattia.

La metilazione del DNA rappresenta uno dei meccanismi epigenetici più conosciuti – l'epigenetica, uno degli argomenti principali di questa edizione del congresso, è lo studio dei fattori esterni alla sequenza del DNA che controllano la trascrizione genica e, pertanto, la loro espressione.

Nonostante l'esistenza di meccanismi epigenetici sia essenziale per il controllo dello sviluppo normale dell'organismo, variazioni epigenetiche anomale o inattese sono di frequente riscontro in presenza di malattia.

“Questo è il primo studio ad avere dimostrato un ruolo dei fattori epigenetici nell'influenzare la progressione radiografica di malattia nell'AS – ha dichiarato il dr. Proton Rahman, della Facoltà di Medicina dell'Università di Newfoundland, in Canada”.

“Nel nostro studio abbiamo preso in esame le varianti epigenetiche recentemente legate all'AS e scoperto l'esistenza di un'associazione significativa tra il fumo di sigaretta, lo status di metilazione e la progressione radiografica. Abbiamo ipotizzato, pertanto, che stimoli ambientali – come il fumo di sigaretta – possano indurre variazioni epigenetiche che accelerano il danno causato dalla malattia e che studiare i meccanismi che controllano queste variazioni possano portare, in un prossimo futuro, a nuovi target terapeutici per l'AS.”

L'AS è una forma artrite dolorosa e progressiva causata dall'infiammazione cronica delle articolazioni a livello del rachide. La prevalenza di questa condizione varia a livello globale, con stime pari a 23,8 per 10.000 abitanti in Europa e pari a 31,9 per 10.000 abitanti negli USA.

Il danno causato dall'AS provoca alterazioni della mobilità della colonna, con conseguente riduzione dell'abilità del paziente a svolgere le normali attività quotidiane ed impatta in modo negativo sulla loro qualità della vita. La radiografia rappresenta lo strumento classico per identificare la progressione di malattia.

Dettagli dello studio

Lo studio ha preso in esame 76 pazienti con AS, con documentazione di esami radiografici condotti, in media, a cadenza triennale. Sedici pazienti su 76 erano di sesso femminile, 32 erano fumatori e 56 presentavano positività all'antigene HLA-B27.

Trentacinque pazienti su 76, inoltre, presentavano segni di progressione radiografica di malattia.

I ricercatori hanno misurato la metilazione nei siti CpG (regioni del DNA dove le citosine possono essere metilate) usando un approccio genomico ad hoc.

L'associazione tra lo score di metilazione e il tasso di progressione radiografica di malattia è stata verificata mediante il ricorso a un modello di regressione lineare multipla, dopo controllo per età di insorgenza di malattia e sesso di appartenenza. È stata introdotta, inoltre, nel modello in questione, un'interazione tra lo score di metilazione e lo status di fumatore, allo scopo di esaminare l'associazione sopra menzionata in soggetti fumatori e non fumatori.

I risultati dell'analisi univariata hanno documentato che valori di score di metilazione più elevati erano associati in modo statisticamente significativo con una ridotta progressione radiografica di malattia ($\beta = -0,97$; IC95% = -1,91; -0,02; $P = 0,04$). Inoltre, i fumatori mostravano un trend verso la progressione radiografica di malattia peggiore rispetto ai non fumatori, anche se statisticamente non significativo ($P = 0,62$). Nell'analisi multivariata è emersa, inoltre, l'esistenza di un'interazione statisticamente significativa tra lo score di metilazione e lo status di fumatore ($P = 0,008$). Tra i fumatori, score di metilazione più elevati sono risultati associati in modo statisticamente significativo con una ridotta progressione radiografica di malattia ($\beta = -2,01$; IC95 = -3,26;-0,75; $P = 0,0017$), mentre tale associazione non è stata documentata nei non fumatori.

Lo studio, pertanto, ha dimostrato l'esistenza di un'associazione significativa tra il fumo di sigaretta, lo stato di metilazione e la progressione radiografica di malattia.

Nicola Casella

Bibliografia

O'Rielly DD et al. Presentazione abstract EULAR 2015. Numero di abstract: OP0206.



EULAR official shuttles surrounding Halls 1, 2

f CLICCA QUI PER VEDERE LA FOTOGALLERY CON LE OLTRE 100 IMMAGINI DELL'EULAR.

Taxi in front of Hall 9



InfoMedics - Informati per la Salute

Il nuovo portale Roche per i Professionisti della Salute.

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

Oncologia

Reumatologia

Malattie infettive

Cardiometabolismo

Nefrologia e trapianti

Osteopatie

Neuroscienze

Oncoematologia

Database scientifici

Linee guida

Società scientifiche

Riviste online

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

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

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

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

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

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE EULAR 2015



Vera Caroppo



Nicola Casella



Danilo Magliano



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

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

ISTRUZIONI

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

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

LEGENDA PULSANTI

-  LINK A PAGINA TWITTER
-  LINK A PAGINA FACEBOOK
-  VISUALIZZA UN VIDEO
-  ASCOLTA UN COMMENTO AUDIO
-  SCORRI UNA GALLERIA FOTOGRAFICA