Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



Best practice in reumatologia

Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Direzione, redazione e pubblicità
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 5
70125 Bari - Italia
Tel.080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 5 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
Regolamento UE 679/2016 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento Meeting Planner s.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a Meeting Planner s.r.l.

Numero chiuso in redazione a dicembre 2018

Efficacia e sicurezza della terapia di combinazione Methotrexate-Adalimumab in una paziente affetta da artrite reumatoide severa

Dott. ssa Brunella Capuano - Reumatologia Ospedaliera - Ospedali Riuniti Foggia

Introduzione

L'Artrite Reumatoide è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta caratterizzata clinicamente da una poliartrite simmetrica periferica che provoca danni articolari irreversibili fino alla disabilità. La diagnosi clinica di Artrite Reumatoide si basa sul riscontro dei segni e sintomi dell'artrite, su dati laboratoristici e il riscontro di lesioni specifiche agli esami strumentali. Per evitare la disabilità conseguente al processo flogistico cronico articolare sono fondamentali la diagnosi precoce e il trattamento con farmaci tradizionali in grado di modificare la storia naturale della malattia, come il metotrexato (t-DMARD: traditional disease modifying antirheumatic drugs). Il controllo a lungo termine della flogosi articolare e l'inibizione della progressione radiografica sono gli obiettivi che è possibile raggiungere oggi grazie all'opportunità di utilizzare i farmaci biotecnologici (bio-DMARD) in caso di fallimento o intolleranza alle terapie tradizionali[1]. I primi farmaci biotecnologici ad essere stati introdotti in Reumatologia per la cura dell'Artrite Reumatoide sono stati gli anti-TNFalfa più di 10 anni fa. Tra questi si annovera l'Adalimumab, anticorpo monoclonale umano anti-TNFalfa.

Caso clinico

Si descrive il caso di una giovane donna di 40 anni affetta da Artrite Reumatoide con un impegno poliarticolare a carattere simmetrico e aggiuntivo delle piccole articolazioni delle mani, dei polsi, delle ginocchia e delle caviglie associati a febbricola serotina ed astenia. Giunta al nostro ambulatorio nel giugno 2009, pochi mesi dopo l'esordio dei sintomi, presentava carpite e gonartro bilaterali. Gli esami bioumorali mostravano indici di flogosi elevati, la presenza di fattore reumatoide ad alto titolo, assenza di ANA e anticorpi antiCCP, funzionalità epatica, renale ed emocromo nella norma. All'esame ecografico dei polsi emergeva un versamento articolare ed iperplasia sinoviale ai polsi, alla II III e IV articolazione metacarpofalangea bilaterale, alle ginocchia. Le indagini radiografiche dei distretti interessati non mostravano segni di erosione. Alla luce dei dati clinici, laboratoristici e strumentali veniva posta diagnosi di Artrite Reumatoide e si iniziava terapia con metotrexato 15 mg alla settimana, steroide al dosaggio di 8 mg di equivalente prednisonico e FANS. A distanza di tre mesi, il quadro clinico e laboratoristico si presentavano pressocchè invariati. Pertanto, previo screening richiesto dalle linee guida sulla sicurezza nell'uso dei farmaci bioteconologici, si avviava la paziente al trattamento con Adalimumab al dosaggio di 40 mg alla settimana. Già dopo un mese dall'inizio della terapia di combinazione metotrexato-Adalimumab la paziente riferiva netto miglioramento della sintomatologia dolorosa articolare. Alle visite di follow up successive si registrava un progressivo miglioramento clinico, bioumorale e clinimetrico tale da consentire già al secondo controllo di sospendere la dose residua di steroide e ridurre il dosaggio del metotrexato a 10 mg alla settimana (Tabella 1).

Conclusioni

La terapia di combinazione metotrexato-Adalimumab si è dimostrata efficace e rapida nell'indurre la remissione clinica di malattia con un buon profilo di tollerabilità e sicurezza. Inoltre, ha consentito la sospensione dello steroide in tempi relativamente brevi, con minor rischio di effetti collaterali da corticosteroidi.

Tabella 1. Follow up con Adalimumab

	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	24 mesi	36 mesi
VES	40	32	22	27	18	26
PCR	11	6	3.4	4.8	5	4
DAS28	3.8	3	2.2	2.2	2.4	2.5
HAQ	2	1.5	0.5	0.5	0	0.5

Bibliografia *1. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Smolen JS et al. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977.*

Spondilite Anchilosante HLA –B27 positiva ed Uveite anteriore: descrizione di un caso

Dott. ssa Brunella Capuano - Reumatologia Ospedaliera - Ospedali Riuniti Foggia

Introduzione

Le Spondiloartriti sono un gruppo eterogeneo di patologie che condividono alcune peculiarità cliniche e alcune associazioni genetiche. Ciò suggerisce che, alla base di questi disturbi, i meccanismi eziopatogenetici siano comuni. Tra esse si annoverano: l'Artrite psoriasica, la Spondilite Anchilosante, le Artriti in corso di malattie croniche intestinali, l'Artrite reattiva, la Spondiloartropatia indifferenziata. Le spondiloartriti si associano spesso ad alcune manifestazioni extra-articolari, quali: la psoriasi, l'uveite anteriore e le malattie infiammatorie croniche intestinali. Nella Spondilite Anchilosante è colpito lo scheletro assiale e il sintomo principale è la lombalgia infiammatoria. I due meccanismi fondamentali del processo patogenetico sono l'infiammazione e la neoformazione ossea. Con il progredire della malattia a causa della neoformazione patologica di tessuto osseo si può arrivare ad un quadro di fusione spinale con conseguente perdita della mobilità della colonna. I pazienti affetti da Spondilite Anchilosante presentano, pertanto, una ridotta qualità di vita e necessitano di terapie a lungo termine. L'uveite anteriore è una delle manifestazioni extra-articolari più frequenti nei pazienti affetti da Spondilite Anchilosante. L'uveite è in genere monolaterale, ad esordio acuto con un andamento cronico-recidivante ed esita in un grave e irreversibile deficit dell'acuità visiva.

Caso clinico

Si descrive il caso di una giovane donna di 42 anni la cui storia clinica iniziava a gennaio 2016 con episodi recidivanti di dorso-lombalgia irradiata anteriormente al torace più intensa nelle ore notturne, associata a rigidità al risveglio mattutino superiore ad un'ora. La paziente assumeva quotidianamente FANS, con temporaneo beneficio. Ad aprile 2016 presentava episodio acuto di uveite anteriore all'occhio dx, recidivato a distanza di tre mesi. Entrambi gli episodi erano stati trattati con terapia steroidea locale. Ad aprile 2017 veniva inviata presso il nostro centro per il peggioramento della lombalgia. L'esame obiettivo reumatologico e gli indici clinimetrici evidenziavano assenza di artriti periferiche in atto, ridotta espansione toracica, Test di Schober e di Forestier positivi, HAQ 2.5, BASDAI 5.54 ASDAS 2.04. Gli esami di laboratorio documentavano incremento degli indici di flogosi, positività dell'antigene HLA-B27 alla tipizzazione tissutale. Agli esami strumentali la radiografia convenzionale del rachide non mostrava lesioni tipiche della spondilite ma la RMN evidenziava calcificazione del ligamento longitudinale soprattutto nel tratto dorsale medio-alto con sindesmofiti. Alla luce dei dati raccolti si concludeva per un caso di Spondilite Anchilosante. Previo screening stabilito dalle linee guida sulla sicurezza nell'uso di farmaci biotecnologici, la paziente iniziava terapia con Adalimumab al dosaggio di 40 mg sottocute ogni due settimane in combinazione a ciclo di coxib con risposta clinica rapida sulla sintomatologia rachidea e in assenza di ulteriori recidive di uveite. Tabella 1

Conclusioni

Nel caso clinico presentato, la risposta alla terapia con Adalimumab è stata rapida e costante nel tempo, in assenza di eventi avversi. La scelta della terapia con Adalimumab è stata motivata dalla consapevolezza che i farmaci antiTNF-alfa sono gli unici in questo tipo di malattie ha modificarne il decorso e rallentarne la progressione preservando l'integrità strutturale del rachide e dell'apparato visivo rispetto alle terapie sintomatiche[1,2].

Tabella1: indici di flogosi e clinimetrici al basale e follow up trimestrale

	VES mm/h	PCR mg/l	HAQ	BASDAI	ASDAS
Prima visita	60	24	2.5	5.54	2.04
3 mesi	32	11	2	4	1
6 mesi	19	7	0.5	2.1	1.3
12 mesi	29	6	0.5	1	0.6
18 mesi	20	5.4	0.5	1	0.9

Bibliografia *1. Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care Res. doi: 10.1002/acr.22708 Ward MM et al., American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015.*

2. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non-persistence. Dalén J, Svedbom A, Black CM, Lyu R, Ding Q, Sajjan S, Sazonov V, Kachroo S. Rheumatol Int. 2016 Jul;36 (7):987-95.

Efficacia e tollerabilità di Adalimumab in un caso di Spondilite Anchilosante in un paziente non responder a più farmaci biologici

Dott. Paolo Moscato - Specialista in Reumatologia U.O.C. Medicina Interna Azienda Ospedaliero Universitaria Salerno

La Spondilite Anchilosante è una malattia infiammatoria cronica che coinvolge prevalentemente il rachide e le articolazioni sacroiliache. Tutto ciò è causa di dolore lombare con rigidità e progressiva riduzione della capacità funzionale della colonna vertebrale. È una patologia in cui vi è una forte associazione con l'antigene HLA-B27. Se non trattata la S.A. porta progressivamente alla formazione di estese calcificazioni legamentose tra i corpi vertebrali con conseguente irrigidimento del rachide. Oggi accanto alla riabilitazione motoria ed all'uso di antinfiammatori non steroidei (NSAIDs) è possibile trattare i pazienti affetti da tale patologia con i bDMARDs: anti Tumor Necrosis Factor Alfa (anti TNF Alfa) ed anti-interleuchina 17 (anti IL. 17).

Caso clinico

Paziente maschio di 53 anni. Nel novembre del 2002 insorgenza di lombalgia prevalentemente notturna e mattutina che migliorava con il movimento. Inizia trattamento con antinfiammatori non steroidei. Tale trattamento viene utilizzato a cicli per circa 1 anno con discreto controllo della sintomatologia algica. A gennaio del 2004 si rivolge per la prima volta presso un centro reumatologico per un peggioramento della lombalgia non più controllata dalla terapia con antinfiammatori. All'obiettività clinica emergeva la positività degli indici di funzionalità, degli indici di attività di malattia e degli esami di laboratorio: positivo l'antigene di istocompatibilità HLA-B27. Il quadro radiologico metteva in evidenza una sacroileite bilaterale di grado 2. Considerando gli aspetti anamnestici, l'esame obbiettivo, gli esami di laboratorio e quelli strumentali veniva posta diagnosi di Spondilite anchilosante (secondo i criteri di New York). In relazione alla perdita di efficacia della precedente cura con NSAIDs i colleghi decidono di iniziare terapia con anti TNF alfa. Viene quindi proposto al paziente trattamento con Infliximab che inizia a febbraio 2004. Viene osservato un rapido miglioramento della sintomatologia con un buon recupero funzionale. A marzo del 2010, il paziente si rivolge al nostro centro per continuare da noi tale terapia. Il beneficio dura fino ad ottobre del 2012 quando si manifesta dopo somministrazione di Infliximab insorgenza di angina tonsillare eritemato-pultacea con febbre elevata e malessere generale. Trattato con terapia antibiotica, antiflogistica, antipiretica, antidolorifica. Risoluzione della sintomatologia dopo circa 15 giorni di cure farmacologiche. A dicembre del 2012 nuova somministrazione di Infliximab, sempre dopo circa 10- 15 giorni dall'infusione, nuova infezione delle vie aeree superiori con segni di angina tonsillare eritemato-pultacea e febbre. Ritrattamento con antibiotico-terapia e con terapia antiflogistica-antipiretica per circa 15 giorni. A causa della persistenza della linfadenopatia, dell'astenia e del malessere generale per i successivi 30/40 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco si decide di sostituire l'infilximab con Adalimumab. A marzo del 2013 inizia terapia con Adalimumab alla dose di 40 mg 1 volta ogni 14 giorni. Dopo circa 3 mesi dall'inizio del trattamento con Adalimumab la patologia e sotto controllo con miglioramento sia degli indici di attività di malattia che degli esami di laboratorio. Purtroppo, a febbraio del 2018 dopo poche ore dalla somministrazione di Adalimumab il paziente manifesta uno stato di costrizione toracica con difficoltà nella respirazione con risoluzione dopo l'immediata somministrazione di steroidi; per cui pensando che l'evento fosse stato causato dall'assunzione del farmaco biotecnologico si decide d'accordo con il paziente di sospendere tale trattamento. Dopo circa 2 mesi ad aprile del 2018 inizia trattamento con Secukinumab alla dose di 150 mg; chiediamo anche una consulenza allergologica, per cui dopo una serie di indagini la collega giunge alla conclusione che il paziente oltre che affetto da spondilite anchilosante soffre anche di asma allergico e che l'episodio avuto a distanza di poche ore dalla somministrazione di Adalimumab possa non essere messo in relazione all'assunzione di tale farmaco. Contemporaneamente il paziente dopo un momentaneo beneficio avuto con l'induzione settimanale di Secukinumab, già da luglio del 2018 manifesta la ricomparsa di dolorabilità al rachide con limitazione funzionale; per cui dopo aver riscontrato un peggioramento degli indici di attività di malattia e degli esami di laboratorio, si decide di sospendere dopo appena 4 mesi, per rapida perdita di efficacia, il trattamento con Secukinumab e di riprendere la precedente terapia con Adalimumab. A settembre del 2018 il paziente riprende trattamento con Adalimumab senza manifestare nessun evento avverso, inoltre già dopo la 3° somministrazione (ottobre 2018) si riscontra un notevole miglioramento degli indici di flogosi e degli indici di attività di malattia. All'ultimo controllo effettuato a dicembre del 2018 gli indici di attività di malattia sono rientrati nella norma.

Conclusioni

Possiamo affermare che questo caso clinico ci ha dimostrato come in una patologia severa e cronica come la Spondilite anchilosante, avere a disposizione un farmaco come Adalimumab ci ha permesso attraverso la sospensione e poi il ritorno all'uso dello stesso farmaco di recuperare l'efficacia del trattamento coniugata alla tollerabilità.

Artrite psoriasica e gravidanza

Dott. Gaetano Nutile - Specialista in Reumatologia

Si descrive il caso clinico di una paziente affetta da psoriasi dall'età di 20 anni, che dopo circa 10 anni sviluppa un'artrite psoriasica (PsA). Per tale motivo viene sottoposta a terapia con DMARDs prima metotrexato (MTX) ma non raggiungendo la remissione viene sottoposta a terapia con farmaco biologico anti-TNF-α Adalimumab successivamente. In seguito all'introduzione della terapia la paziente mostra netto miglioramento clinico, ematochimico e strumentale della patologia, ma in seguito alla manifestata volontà di gravidanza, è costretta a sospendere la suddetta terapia. Dopo circa due mesi dal parto mostra riacutizzazione della psoriasi e dell'artrite psoriasica (PsA). In relazione alla condizione clinico-emoreologica e ad altre concomitanti caratteristiche della paziente, si decide di reintrodurre terapia con Adalimumab e MTX.

Introduzione

La PsA è una spondiloentesoartropatia infiammatoria cronica, generalmente associata a psoriasi cutanea. Non esistono veri e propri criteri diagnostici per l'artrite psoriasica, ma criteri classificativi facilmente impiegabili appartenenti al gruppo CASPAR (Class new set of PsA classification criteria). Essi comprendono anamnesi personale o familiare di psoriasi cutanea, onicopatia psoriasica, negatività del fattore reumatoide (FR), anamnesi attuale o pregressa positiva per dattilite, Rx mani o piedi positiva per proliferazione ossea. La presenza di 3 dei precedenti criteri, associata alla storia di malattia articolare persistente a caratteristica flogistica, consente di porre la diagnosi.

La terapia della PsA consiste nell'assunzione inizialmente di FANS con o senza infiltrazione locale di glucocorticoidi e nel successivo stretto follow-up (massimo 3-6 mesi). In caso di mancato beneficio clinico, la strategia terapeutica prevede l'assunzione di un DMARD'S ed in caso di inefficacia, l'alternativa terapeutica consiste nell'assunzione di un DMARD's diverso da quello di partenza o nell'associazione in terapia di un farmaco biologico.

Descrizione del caso

Paziente di sesso femminile, di 30 anni, già affetta da psoriasi dall'età di 20 anni, giunge alla mia attenzione presentando algie del ginocchio sinistro, polsi, gomiti e caviglie (dx >sx) soprattutto durante il riposo notturno e si accompagnano a rigidità mattutina ma risponde inizialmente a terapia con diclofenac cp 75 mg x 2 vv/die perdendone dopo pochi mesi l'efficacia. Gli esami di laboratorio mostrano invece VES 108 mm/h, PCR 58.4 mg/L (v.n.<5), FR negativo, emocromo, funzionalità epatica e renale nella norma. All'esame obiettivo la paziente presenta tumefazione di caviglia destra e ginocchio sinistro, che appaiono dolenti alla digitopressione, come tutte le MTF bilateralmente ed il polso destro. Per il quadro clinico, strumentale e laboratoristico configuratosi, si decide di iniziare terapia con metotrexato 10 mg 1 fl im/settimana. Dopo circa 3 mesi, a controllo ambulatoriale, la paziente mostra ricomparsa di persistenti algie di caviglie e polsi, viene dapprima aumentato il dosaggio del metotrexato a 15 mg/settimana im con modesta risposta clinica e successivamente introdotta terapia, dopo opportuno screening microbiologico e strumentale, con Adalimumab fl 40 mg 1 fl s.c./15 giorni.

Sebbene la terapia porti la paziente alla remissione, mostra dopo un anno volonta di affrontare una gravidanza e di decide di sospendere in maniera precauzionale il trattamento con DMARD's e con farmaci in relazione alla assenza di un numero sufficiente di studi condotti nelle donne gravide (1). La giovane paziente sospendeva per tutto il periodo della gravidanza la terapia con MTX ed antiTNFα ma dopo due mesi dalla gravidanda ripresentava il desiderio di riprendere terapia per sopraggiunte manifestazioni dolorose della malattia. Ricominciava così ad assumere la stessa terapia mtx ed Adalimumab dopo ben più di un anno dalla interruzione del trattamento. Nonostante molti studi recenti e trascorsi mettano in evidenza la inefficacia della reintroduzione di un farmaco antiTNFα dopo una prolungata sospensione della stessa in seguito alla comparsa di anticorpi antifarmaco, (2) la nostra paziente ha mostrato di trarre vantaggio su più fronti dalla nuova assunzione di Adalimumab e MTX.

Bibliografia

1. Adalimumab for the treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis. Papoutsaki M, Costanzo A, Chimenti MS, Chimenti S. Expert Opin Biol Ther. 2008 Mar;8(3):363-70.

2. Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNFa biologics in rheumatic diseases. Mok CC, van der Kleij D, Wolbink GJ. Clin Rheumatol. 2013 Jul 26.

Le sfide più grandi. La scienza più avanzata.



Siamo impegnati nel rispondere alle sfide più grandi in tema di salute.

Mettiamo in campo innovazione e passione, dove il bisogno è maggiore.

Come azienda biofarmaceutica globale, il nostro obiettivo è avere un impatto significativo sulla vita delle persone.

È con il contributo di tutti che i progressi della scienza si traducono in farmaci per milioni di persone.
Per questo collaboriamo con università e centri di ricerca, organizzazioni governative, associazioni di pazienti e no profit.

Insieme, costruiamo la medicina del futuro.

abbvie.it

abbvie

People. Passion. Possibilities.®

IT/ABV/1018/1141

www.valutareinsanita.it