



# **Teràpia biològica a l'artritis crònica**

## **Document de consens**

**Societat Catalana de Reumatologia**  
**Barcelona, març de 2011**

## Índex

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Fonament</b> .....                                       | <b>3</b>  |
| <b>2. Artritis reumatoide</b> .....                            | <b>5</b>  |
| 2.1. Indicació de la teràpia biològica .....                   | 5         |
| 2.2. Definició de falta de resposta .....                      | 5         |
| 2.2.1. Activitat de la malaltia .....                          | 5         |
| 2.2.2. Estratègia prèvia.....                                  | 6         |
| 2.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions .....         | 6         |
| 2.3.1. Primera opció .....                                     | 6         |
| 2.3.2. Segona opció després del primer fàrmac biològic.....    | 7         |
| 2.4. Seguiment dels malalts en tractament biològic .....       | 7         |
| <b>3. Espondiloartritis</b> .....                              | <b>11</b> |
| 3.1. Definició d'activitat de malaltia .....                   | 11        |
| 3.2. Indicació de la teràpia biològica .....                   | 11        |
| 3.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions .....         | 12        |
| 3.4. Segona opció després del primer fàrmac biològic.....      | 13        |
| 3.5. Seguiment i valoració de l'activitat de la malaltia ..... | 13        |
| 3.5.1. Valoració de la resposta clínica .....                  | 13        |
| 3.5.2. Remissió.....   | 13        |
| 3.5.3. Retirada per ineficàcia.....                            | 14        |
| 3.5.4. Malaltia refractària a anti-TNF .....                   | 14        |
| <b>4. Artritis psoriàsica</b> .....                            | <b>17</b> |
| 4.1. Formes oligoarticulares i entesítiques.....               | 17        |
| 4.1.1. Estratègia prèvia.....                                  | 17        |
| 4.1.2. Indicació de l'anti-TNF .....                           | 18        |
| 4.1.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac .....            | 18        |
| 4.2. Formes poliarticulares.....                               | 18        |
| 4.2.1. Estratègia prèvia.....                                  | 18        |
| 4.2.2. Indicació de l'anti-TNF .....                           | 18        |
| 4.2.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac .....            | 19        |
| 4.3. Formes axials pures.....                                  | 19        |
| <b>5. Estratègies d'optimització</b> .....                     | <b>20</b> |

## 1. Fonament

Durant els darrers 10 anys, l'estratègia terapèutica de les malalties inflamatòries cròniques articulars, ha conegut un avenç important degut a un major nombre de fàrmacs disponibles, a un millor control clínic i a una millora en l'enfocament global de la malaltia. Davant l'elevada prevalença de l'artritis reumatoide, les espondiloartritis i l'artritis psoriàsica, la revolució terapèutica que ha representat la introducció de la teràpia biològica, s'ha traduït en una important millora per als malalts, una menor discapacitat funcional, una reducció de costos en comorbiditat i una esperança de vida més llarga. L'evidència científica disponible actualment recolza la seva eficàcia i confirma un perfil de seguretat acceptable. A més a més, el desenvolupament constant de fàrmacs dirigits a noves dianes terapèutiques evidencia la necessitat d'establir una estratègia de tractament d'aquestes malalties. Malgrat tot, la introducció de les teràpies biològiques ha representat un increment substancial del cost del tractament mèdic d'aquest pacients, la qual cosa fa imprescindible establir un ús racional dels fàrmacs biològics, dins d'una estratègia terapèutica definida.

Degut al moment conjuntural de crisi econòmica, la Societat Catalana de Reumatologia, es posiciona com a capdavantera en un ús més racional i eficient de la teràpia biològica, sense posar en dubte el model aplicat els darrers anys, que tanta millora ha representat per als malalts amb malalties inflamatòries cròniques articulars. Així, s'ha elaborat un document que pretén recolzar l'ús adequat dels fàrmacs biològics, ajustant-se a les necessitats del moment, reafirmant la gran millora que han representat des de la seva introducció i recolzant la seva idoneïtat. Aquest document, obert a aportacions i actualitzacions futures, pretén justificar l'ús de cadascun dels fàrmacs biològics, amb les seves especificitats en cada malaltia, recolzat per una base científica i les aportacions bibliogràfiques actualitzades. En la seva elaboració hi han col·laborat reumatòlegs experts arreu de Catalunya, representant diferents centres i diversos àmbits geogràfics, amb l'objectiu

d'establir un model aplicable a tots els centres d'influència de la Societat Catalana de Reumatologia.

### **Grup de treball de teràpies biològiques**

|                   |                 |                   |
|-------------------|-----------------|-------------------|
| Pere Benito       | Núria Guañabens | Joan Miquel Nolla |
| Dolors Boquet     | Jordi Gratacòs  | Alex Olivé        |
| Jordi del Blanco  | Xavier Juanola  | Jesús Rodríguez   |
| Juan Cañete       | Sara Marsal     | Isabel Rotés      |
| Teresa Clavaguera | Silvia Martínez | José Miguel Ruiz  |
| Hèctor Corominas  | Joan Maymó      | Raimon Sanmartí   |
| César Díaz        | Rosa Morlà      | Xavier Tena       |

### **Teràpia biològica en l'artritis reumatoide**

*Coordinador:* Raimon Sanmartí

*Membres:* Sara Marsal, Joan Maymó, Xavier Tena

### **Teràpia biològica en les espondilartritis**

*Coordinador:* Jordi Gratacòs

*Membres:* Teresa Clavaguera, Xavier Juanola, Manel Pujol

### **Teràpia biològica en l'artritis psoriàsica**

*Coordinador:* Jesús Rodríguez-Moreno

*Membres:* Juan Cañete, Rosa Morlà, José Miguel Ruiz

### **Hèctor Corominas**

*Coordinador*

### **Sara Marsal**

*Presidenta de la SCR*

### **Teresa Clavaguera**

*Secretaria de la SCR*

## 2. Artritis reumatoide

### 2.1. Indicació de la teràpia biològica

En el context de les estratègies terapèutiques actuals, els fàrmacs biològics s'utilitzen quan el pacient amb artritis reumatoide no ha respost de forma favorable a la teràpia amb fàrmacs antirreumàtics modificadors de la malaltia (FAMM) de naturalesa química. Segons les últimes recomanacions de l'EULAR, n'hi ha quatre de rellevants: metotrexat, leflunomida, sulfasalazina i sals d'or parenterals. Es considerarà l'ús de teràpia biològica quan la malaltia segueixi activa després d'haver prescrit un o més d'aquests fàrmacs (sempre cal haver inclòs el metotrexat, si no hi ha contraindicació). Actualment no està justificat iniciar teràpia biològica sense haver fet tractament previ amb aquests fàrmacs.

### 2.2. Definició de falta de resposta

La definició de falta de resposta es farà en funció del grau d'activitat de la malaltia i de l'estratègia prèvia amb FAMM.

#### 2.2.1. Activitat de la malaltia

No hi ha un consens en considerar el grau d'activitat de la malaltia per iniciar teràpia biològica, però es considerarà la persistència d'una activitat inflamatòria, definida per criteris objectius on s'incloguin paràmetres clínics i analítics, com per exemple l'índex DAS-28. Un valor per damunt de 3,2 és indicatiu d'una activitat moderada-alta i pot justificar la introducció d'un fàrmac biològic. De forma excepcional, altres paràmetres com la presència d'artritis en una localització que ocasioni una marcada discapacitat o la presència d'una progressió radiològica evident, podria justificar la introducció de biològics.

### 2.2.2. Estratègia prèvia

Abans d'iniciar la teràpia biològica cal considerar optimitzar la teràpia amb FAMM, incloent l'ús adequat de la dosi i els intervals d'aquests fàrmacs, especialment del metotrexat (dosi oral fins a 25 mg/set i valorar l'administració per via subcutània), com també la possibilitat de combinació de dos o tres fàrmacs en casos concrets, sobre tot si no hi ha factors de mal pronòstic (activitat de la malaltia molt alta, presència d'autoanticossos com el factor reumatoide o antipèptids citrul·linats i d'erosions articulars).

## 2.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions

Actualment hi ha vuit fàrmacs biològics disponibles per al tractament de l'artritis reumatoide: els antagonistes del TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i infliximab), abatacept, rituximab i tocilizumab. Malgrat tenir la indicació, l'anakinra (antagonista del receptor de la IL-1), pràcticament no s'utilitza per la seva menor eficàcia en comparació als altres biològics.

### 2.3.1. Primera opció

Tots els antagonistes del TNF, el tocilizumab i, recentment, l'abatacept, tenen la indicació com a primera opció en el cas de fallida del tractament convencional amb FAMM. Seguint les recomanacions de l'EULAR i en base a l'experiència dels darrers anys, els antagonistes del TNF serien els biològics recomanats en aquesta fase del tractament per a la majoria de pacients. No hi ha estudis que demostrin la superioritat d'un antagonista del TNF en front un altre, per la qual cosa la decisió d'emprar un fàrmac concret vindrà donada per criteris clínics, el perfil del pacient, la comorbiditat, l'observança del tractament, la seguretat i l'opinió compartida amb el pacient. En alguns casos concrets es podria iniciar la teràpia biològica amb tocilizumab (presència de símptomes sistèmics molt rellevants com astènia, febrícula, anèmia o una marcada activitat inflamatòria) o amb abatacept, en base a un perfil de seguretat aparentment més favorable pel que fa al risc d'infeccions (figura 1). Cal considerar que si no hi ha contraindicació, tots el pacients haurien de fer

tractament biològic combinat amb un FAMM, si és possible metotrexat, perquè incrementa l'eficàcia i la durada de la resposta terapèutica i inhibeix la progressió de la destrucció articular.

### 2.3.2. Segona opció després del primer fàrmac biològic

Malgrat l'eficàcia clínica demostrada, en un nombre considerable de pacients cal suspendre l'administració del fàrmac per falta d'eficàcia (primària o secundària) o per efectes adversos. Segons BIOBADASER, la base de dades de seguretat de la teràpia biològica en malalties reumàtiques inflamatòries de la *Sociedad Española de Reumatología*, fins un 40% de pacients ha d'abandonar el fàrmac biològic durant els primers tres anys de tractament. Per això és indispensable disposar d'alternatives en cas de fracàs al primer fàrmac biològic (anti-TNF, abatacept o tocilizumab). En aquests casos cal tenir en compte:

- La millor decisió després del fracàs terapèutic al primer antagonista del TNF no està establerta i les opcions són: utilitzar un altre anti-TNF o fer un canvi de diana terapèutica i optar per abatacept, rituximab o tocilizumab. No hi ha estudis comparatius entre els diferents fàrmacs biològics en aquesta situació i la decisió d'administrar-ne un o l'altre cal prendre-la tenint en compte la causa de la retirada i, fonamentalment, el perfil del pacient. Entre els biomarcadors de resposta terapèutica que poden recolzar l'ús d'un o altre biològic cal considerar els autoanticossos (factor reumatoide i antipeptids citrul·linats) com a marcadors reconeguts de bona resposta a rituximab.
- Si el primer biològic emprat és l'abatacept o el tocilizumab, qualsevol altre fàrmac biològic, inclosos els anti-TNF, podria ser eficaç, tot i que no hi ha estudis que ho demostrin (figura 2).

### 2.4. Seguiment dels malalts en tractament biològic

- Els malalts tractats amb un fàrmac biològic han de ser controlats d'aprop fent avaluacions periòdiques de l'activitat de la malaltia amb un índex validat

(preferentment el DAS-28). Cal prendre una decisió terapèutica en funció del compliment dels objectius terapèutics als 3 mesos d'iniciada la teràpia amb antagonistes del TNF i tocilizumab i als 4-6 mesos en el cas d'abatacept i rituximab.

- En el cas de no assolir l'objectiu terapèutic (remissió o baixa activitat, és a dir, DAS-28 <2,6 i <3,2, respectivament), estaria indicat canviar de fàrmac. En casos de malaltia avançada, s'accepta una bona resposta si el DAS-28 és >3,2 i <5,1, sempre que hi hagi hagut una reducció de l'índex significativa (superior a 1,2).
- Cal tenir en compte qualsevol circumstància (comorbiditat, aspectes psicosocials, etc), que pugui influir sobre l'índex DAS-28, que no sigui conseqüència directa del procés inflamatori, atès que podria falsejar una interpretació correcta sobre l'eficàcia del tractament.

### Bibliografia

Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: R72.

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 2.793-2.806.

Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (11): 1.516-1.523.

Finckh A, Simard JF, Gabay C. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 746-752.

Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (4): 547-554.

Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis. Strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNF-alfa antagonists. *Drugs.* 2008; 68 (5): 591-606.

Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (6): 976-986.



Pavelka K, Jarossova K, Suchy D, et al. Increasing double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1.285-1.289.

Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11 (supl 1): S1-S12.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (6): 762-784.

Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 77: 266-271.

Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;2:CD008794.

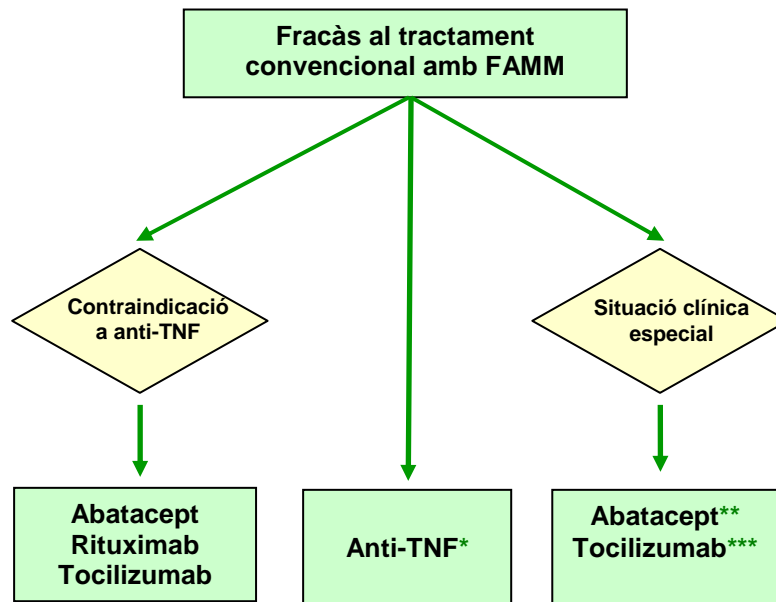
Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009; 374 (9685): 210-221.

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 964-975.

Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clín*. 2010; 6 (1): 23-36.

Van Vollenhoven RF, Klareskog L. Infliximab dosage and infusion frequency in clinical practice: experiences in the Stockholm biologics registry STURE. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36 (6): 418-423.

**Figura 1. Algoritme a l'artritis reumatoide. Opció com a primer fàrmac biològic**

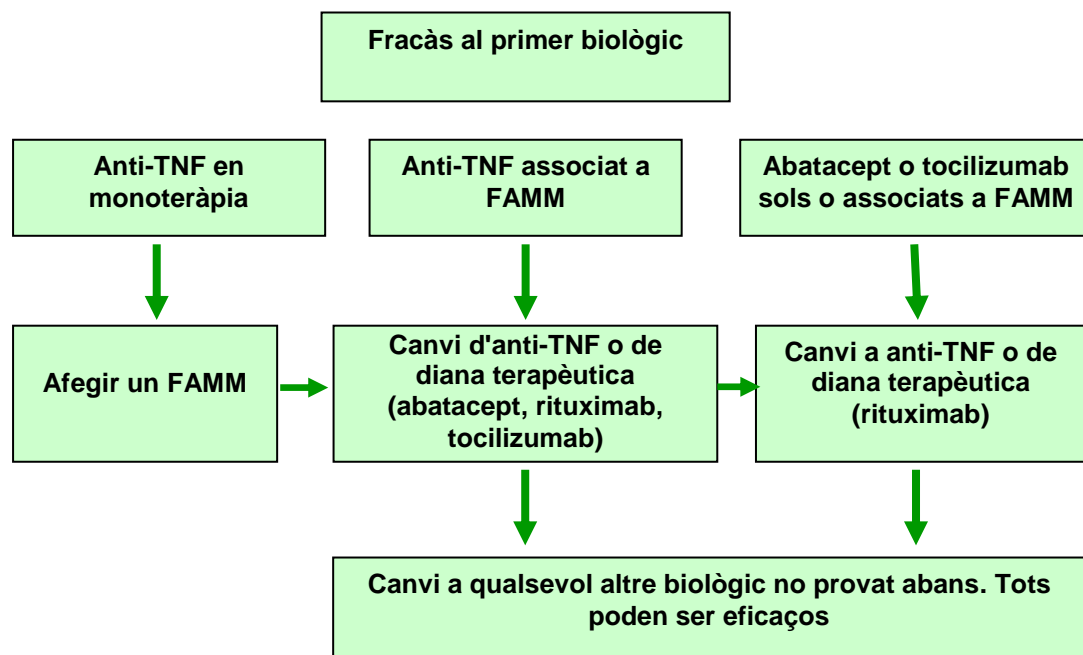


\*D'elecció en la majoria de pacients

\*\*Avaluar en malalts amb alt risc d'infeccions

\*\*\*En malalts amb component sistèmic o marcada activitat inflamatòria

**Figura 2. Algoritme a l'artritis reumatoide després del fracàs del primer fàrmac biològic**



FÀMM: Fàrmacs modificadors de la malaltia

Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab

### 3. Espondiloartritis

En el cas de les espondilartritis i amb l'objectiu de seguir una actitud terapèutica correcta, cal diferenciar, d'acord amb els nous criteris de classificació de la *Assessment in Spondyloarthritis International Society* (ASAS), entre les formes axials i les perifèriques. També cal tenir en compte la comorbiditat que pugui influir sobre les decisions terapèutiques.

#### 3.1. Definició d'activitat de malaltia

L'activitat de la malaltia es defineix en cadascuna de les formes axial o perifèrica de la següent manera:

- **Forma axial.** Índex BASDAI i valoració global de la malaltia per part del metge  $\geq 4$  més un dels següents punts: Valoració global de la malaltia per part del pacient  $\geq 4$ , dolor raquidi nocturn  $\geq 4$  o elevació dels paràmetres d'inflamació (VSG o proteïna C reactiva). Aquesta activitat s'ha de mantenir durant 3 mesos.
- **Forma perifèrica.** Es defineix com a malaltia activa la presència d'una o més artritis associada a una valoració global de la malaltia per part del malalt o del metge igual o superior a 4.

#### 3.2. Indicació de la teràpia biològica

Es considera la indicació de teràpia biològica en tot malalt amb espondilartritis axial o perifèrica activa, segons s'ha definit prèviament, que sigui refractari a la teràpia convencional. Tant per la forma axial com la perifèrica, es defineix de la següent manera:

- **Forma axial.** Quan la malaltia segueixi activa malgrat l'administració de dos o més AINE d'eficàcia demostrada, durant un període mínim de dos mesos i a

la dosi màxima indicada o tolerada. No hi ha evidència de que els FAMM siguin eficaços en aquesta forma.

- **Forma perifèrica.** Cal distingir entre l'afectació perifèrica de l'espondilitis anquilosant, de les altres espondiloartritis i situacions especials.
  - ✓ **Espondilitis anquilosant.** Es considera que la malaltia és refractària quan segueix activa malgrat el tractament, després d'haver assajat dos o més AINE associats a salazopirina (2 g diaris) durant tres mesos com a mínim.
  - ✓ **Altres espondilartritis:** Tot i no haver-hi evidència definitiva de l'eficàcia dels FAMM, s'aconsella provar metotrexat o leflunomida abans d'indicar un fàrmac biològic.
  - ✓ **Situacions especials:** En el cas d'afectació articular molt invalidant o progressió de les lesions radiològiques, pot estar justificada la introducció de teràpia biològica, segons el criteri del metge responsable.

### 3.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions

Només els anti-TNF tenen la indicació aprovada per aquestes malalties: tres anticossos monoclonals dirigits contra la pròpia molècula (adalimumab, infliximab i golimumab) i una proteïna de fusió dirigida contra el receptor soluble (etanercept). Tot i no haver-hi estudis que suggereixin una major efectivitat de cap d'ells enfront dels altres, algunes manifestacions clíniques, la comorbiditat i altres circumstàncies dels malalts poden suggerir l'ús preferent d'algun d'ells (figura 3):

- **Malaltia inflamatòria intestinal associada.** En malalts amb colitis ulcerosa o malaltia de Crohn associades: adalimumab, infliximab o golimumab.
- **Uveïtis recidivant.** En el cas d'uveïtis, l'adalimumab, l'infliximab i probablement el golimumab serien més efectius que l'etanercept.

- **Tuberculosi.** En el cas d'un risc elevat de tuberculosi és més recomanable l'etanercept (també aplicable a les demés artritis cròniques).
- **Control estricte.** En el cas de malalts que requereixen un control estricte de l'administració del fàrmac (malalts psiquiàtrics, no complidors, persones grans amb dificultat per posar-se l'injectable o desplaçar-se), caldria valorar la indicació d'infliximab endovenós o golimumab subcutani (una injecció mensual).

### **3.4. Segona opció després del primer fàrmac biològic**

Dades de la pràctica clínica i alguns estudis observacionals suggereixen que, tal com s'observa a l'artritis reumatoide, la fallida a un anti-TNF no predisposa el fracàs a un altre (mateixa diana terapèutica, diferent mecanisme d'acció...). En aquests casos, si no s'aconsegueix l'objectiu terapèutic cal indicar un canvi de fàrmac.

### **3.5. Seguiment i valoració de l'activitat de la malaltia**

La valoració de l'activitat de la malaltia i la resposta al tractament s'ha de fer de forma regular en períodes de temps no superiors a tres mesos per un metge especialista amb una àmplia experiència en el tractament d'aquests malalts i amb capacitat decisòria (figura 4).

#### **3.5.1. Valoració de la resposta clínica**

Es considera una bona resposta clínica a la teràpia biològica una reducció del 50% de l'índex BASDAI, del nombre de articulacions inflamades i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt, o bé assolir l'objectiu terapèutic (índex BASDAI i valoració global per part del metge i del malalt  $<4$ ). En cas contrari, cal fer un canvi de fàrmac per aconseguir una eficàcia superior.

#### **3.5.2. Remissió**

Es considera que el malalt és en remissió quan l'índex BASDAI i la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt sigui  $<2$ .

### 3.5.3. Retirada per ineficàcia

Atès que a les espondilartritis no es disposa de cap altra diana terapèutica que no siguin els fàrmacs anti-TNF, cal provar totes les opcions disponibles abans de considerar a un malalt refractari a teràpia biològica.

### 3.5.4. Malaltia refractària a anti-TNF

Quan un malalt no assoleix una resposta mínima, definida per la reducció d'un 20% de l'índex BASDAI, del nombre articulacions doloroses i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt, es considerarà que és refractari al tractament biològic i, en conseqüència, cal suspendre el fàrmac.

## Bibliografia

Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7 (3): R 439-444.

Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007; 34: 510-515.

Brehan M, Ravaud P, Claudepierre P et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Reum.* 2008; 58: 88-97.

Juanola X et al. II Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en las espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2011.(en prensa).

Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (6): 770-776.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (1): 25-31.

Torrente V, Juanola X, Sanmartí R et al. Reminea study: response to supression of infliximab in patients with ankylosing spondylitis or undifferentiated spondyloarthropaty which presents remission criteria. *Arthritis Rheum.* 2009; Suppl: S1.785.

Figura 3. Algoritme a les espondiloartritis i artritis psoriàsica. Opció com a primer fàrmac biològic

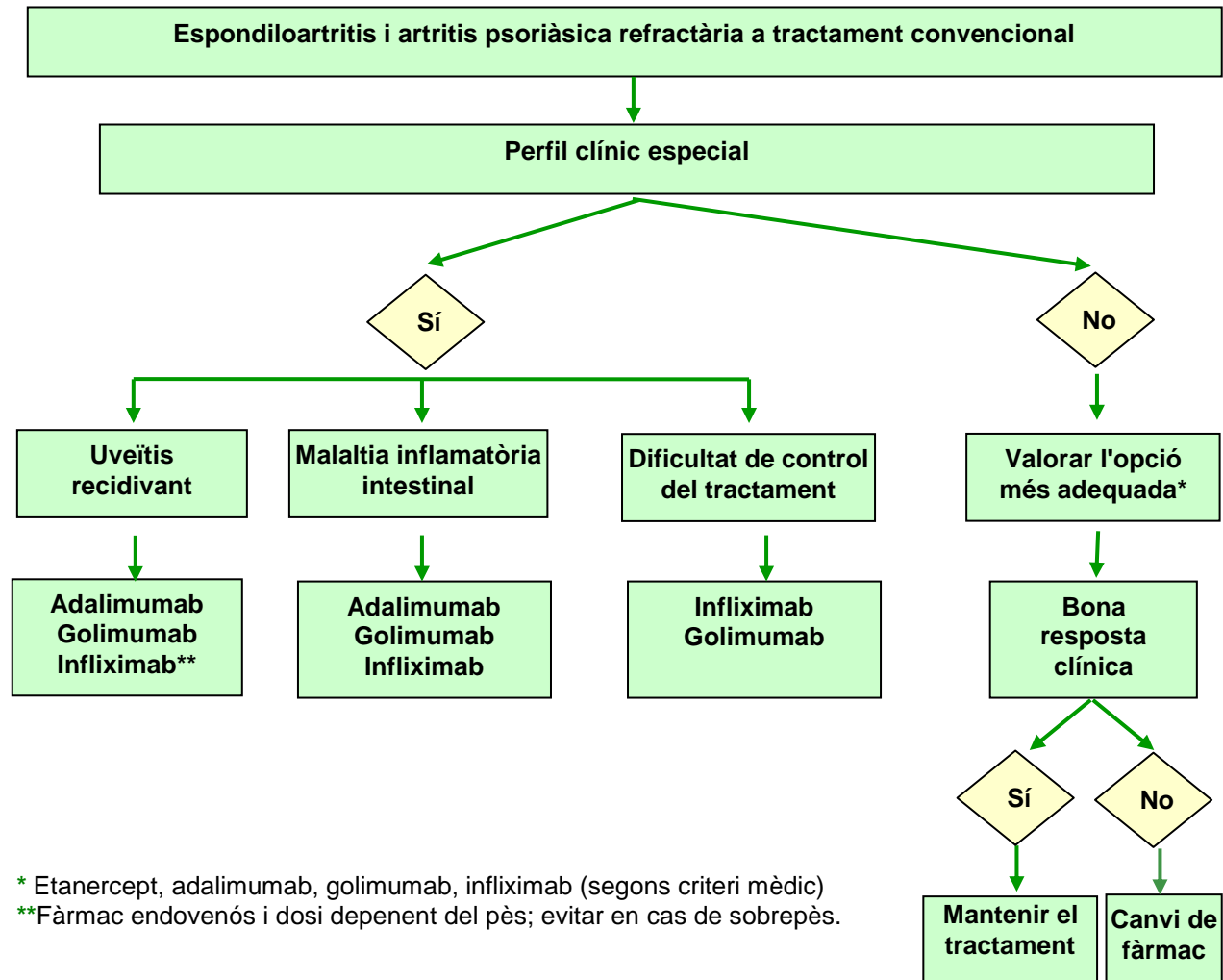
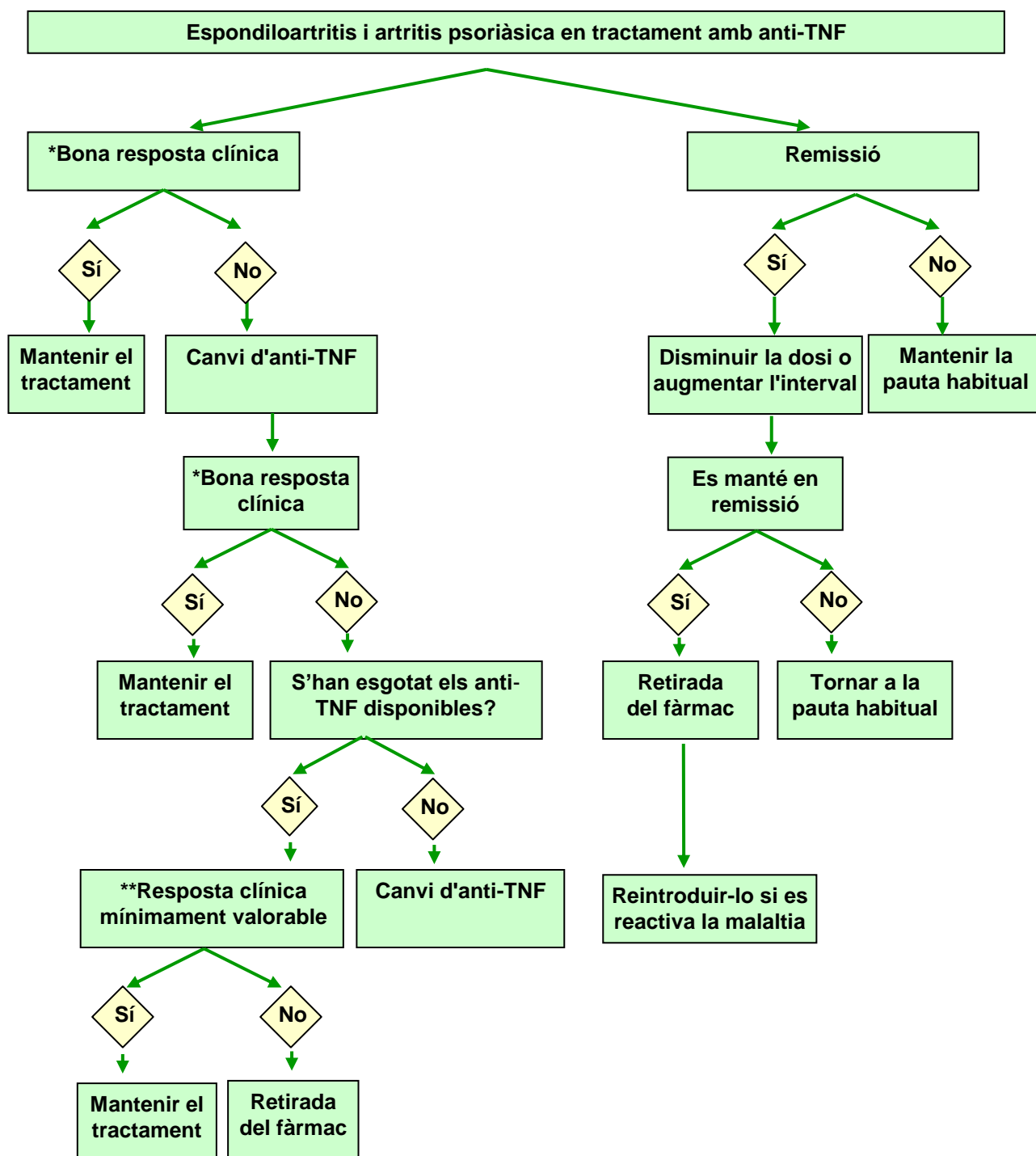


Figura 4. Algoritme segons resposta clínica a les espondiloartritis i artritis psoriàsica



**\*Bona resposta clínica:** Reducció del 50% de l'índex BASDAI, del nombre d'articulacions inflamades i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt o bé assolir l'objectiu terapèutic (índex BASDAI i valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt <4).

**\*\*Resposta clínica mínimament valorable:** Reducció del 20% de l'índex BASDAI, del nombre d'articulacions doloroses i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt.



## 4. Artritis psoriàsica

S'han descrit cinc formes d'artritis psoriàsica tot i que les més freqüents són la mono-oligoarticular, poliarticular i la forma axial. Fins ara, els fàrmacs biològics anti-TNF aprovats per al tractament de l'artritis psoriàsica són: infliximab, etanercept, golimumab i adalimumab. Properament es preveu l'aprovació de la indicació de certolizumab.

En aquest apartat s'analitza per cadascuna de les formes de presentació, quina és la indicació del fàrmac biològic, l'estratègia prèvia de tractament i les condicions del possible canvi o retirada. Per a les formes axials pures cal seguir les consideracions descrites per l'espondilitis anquilosant. Cal tenir en compte la gravetat de l'afectació cutània a l'hora d'indicar o mantenir un fàrmac anti-TNF. L'evidència científica actual no permet establir diferències significatives quant a l'eficàcia, tolerabilitat i seguretat dels diferents anti-TNF autoritzats per al tractament de l'artritis psoriàsica.

### 4.1. Formes oligoarticulares i entesítiques

L'afectació articular és objectivable en menys de quatre localitzacions i inclou també, les formes entesítiques i les dactilitis

#### 4.1.1. Estratègia prèvia

El tractament estàndard inclou els AINE i les injeccions intraarticulares de glucocorticoides o isòtops radioactius (sinoviortesi) en el cas de les gonartritis. Els FAMM utilitzats inclouen el metotrexat, la leflunomida, la salazopirina i la ciclosporina-A. Es requereix com a mínim haver utilitzat prèviament un d'aquests fàrmacs, preferentment metotrexat o leflunomida si no hi ha contraindicació. El metotrexat es prescriu en una dosi inicial de 7,5 mg setmanals augmentant progressivament fins a 20-25 mg en funció de la resposta terapèutica i dels efectes secundaris.

#### 4.1.2. Indicació de l'anti-TNF

La prescripció estarà indicada en les següents circumstàncies:

- Si l'afectació articular o entesítica condiona seriosament la vida laboral o social del pacient.
- Sempre que els reactants de fase aguda (VSG o proteïna C reactiva) estiguin elevats o es mantingui la inflamació articular demostrada per tècniques d'imatge (ecografia o ressonància magnètica).
- Si la valoració global de la malaltia per part del metge i del pacient en una escala visual analògica sigui  $>4$ .

#### 4.1.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac

La resposta es mesura amb la normalització dels reactants de fase aguda o la reincorporació del pacient a la seva activitat laboral o social. Si no és així, caldria canviar de fàrmac o retirar-lo.

### 4.2. Formes poliarticulars

En aquesta forma clínica s'objectiva l'afectació en més de quatre articulacions. El grau d'activitat es valora, per consens i aproximació, amb l'índex DAS-28, validat per a l'artritis reumatoide.

#### 4.2.1. Estratègia prèvia

El tractament estàndard inclou els AINE i els FAMM, entre els quals s'inclouen el metotrexat, la leflunomida, la salazopirina i la ciclosporina A. Es requereix com a mínim haver utilitzat prèviament un d'aquests fàrmacs, preferentment metotrexat o leflunomida si no hi ha contraindicació. El metotrexat es prescriu en una dosi inicial de 7,5 mg setmanals augmentant progressivament fins a 20-25 mg en funció de la resposta terapèutica i dels efectes secundaris.

#### 4.2.2. Indicació de l'anti-TNF

Si l'índex DAS-28 és  $>3,2$  durant un període  $\geq 3$  mesos, cal plantejar-se el tractament amb un fàrmac anti-TNF.

### 4.2.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac

Es considera una resposta satisfactòria si l'índex DAS-28 es manté per sota de 3,2 -idealment per sota de 2,6, criteri de remissió clínica-, o s'aconsegueix una reducció superior a 1,2 punts. En cas contrari, cal canviar el fàrmac o retirar-lo. En el cas d'haver utilitzat tots els anti-TNF comercialitzats, escollir el que comporti una reducció del valor de DAS-28 superior a 1,2 punts.

### 4.3. Formes axials pures

Per als algorismes de decisió d'indicació i optimització del tractament biològic s'utilitzaran els descrits en l'apartat d'espondiloartritis.

### Bibliografia

Bravo Vergel Y, Hawkins NS et al. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2007; 46 (11): 1.729-1.735.

Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R et al. Documento de consenso: Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. Monográfico: II Simposio de espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología. *Reumatol Clín*. 2007; 3 (supl 2): S61-S71.

Kyle D, Chandler CEM, Griffiths P et al. British Society for Rheumatology Standards Guidelines Audit Working Group (SGAWG). Guideline for anti-TNF- $\alpha$  therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2005; 44: 390-397.

Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI/SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007; 74 (6): 638-646.

Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (6): 855-859.

Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2008; 35 (5): 883-890.

Salvarani C, Olivieri I, Cantini F et al. Recommendations for the appropriate use of anti-TNF $\alpha$  therapy in patients with psoriatic arthritis. Italian Rheumatology Society. *Reumatismo*. 2004; 56 (3): 133-134.

Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006; 10 (31): 1-239.

## 5. Estratègies d'optimització

Cal tenir en compte les següents consideracions per tal d'optimitzar l'ús dels fàrmacs biològics:

- Abans de prescriure un fàrmac biològic a un pacient amb artritis reumatoide o psoriàsica cal haver documentat el fracàs a un o més FAMM sintètics a les dosis i via d'administració adequades, bé en monoteràpia o en combinació, a no ser que hi hagi contraindicacions. En el cas de les espondiloartritis axials pures és suficient la falta de resposta a dos AINE a la dosi i durada adequades.
- En el cas de que a un malalt amb artritis reumatoide s'administri un primer fàrmac biològic en monoteràpia, la primera mesura seria afegir un FAMM, atès que tots els biològics han demostrat major eficàcia en tractament combinat. El fàrmac recomanat és el metotrexat, sempre que no hi hagi contraindicació, però també es poden utilitzar els altres considerats rellevants. En l'artritis psoriàsica, malgrat que aquest fet no està del tot demostrat, es recomana també la combinació del biològic amb un FAMM. En el cas de l'espondilitis anquilosant, el biològic s'utilitza en monoteràpia.
- En cas de manca de resposta, no s'aconsella incrementar la dosi ni reduir l'interval d'administració, atès que no augmenta l'eficàcia. Només en el cas d'infliximab es podria augmentar la dosi fins a 5 mg/kg o reduir l'interval fins a 6 setmanes, tot i que no existeix un consens general sobre aquesta estratègia. Malgrat que a la psoriasis cutània, la dosi inicial d'etanercept es de 100 mg setmanals, no està justificada aquesta dosi per al tractament de l'afectació articular.
- En els malalts amb artritis reumatoide, espondiloartritis o artritis psoriàsica que hagin obtingut la remissió total amb tractament biològic durant un període de temps suficient (més de 6-12 mesos), sense tractament concomitant amb glucocorticoesteroides, es pot intentar disminuir la dosi o augmentar l'interval d'administració del fàrmac biològic o fins i tot retirar-lo. Aquesta mesura és

preferible a la de disminuir o retirar el FAMM, tot i que no hi ha estudis controlats sobre el particular i el pacient pot recidivar seguint aquesta estratègia. En el cas d'haver de reintroduir el fàrmac biològic per recidiva clínica, la resposta es bona en la majoria de casos.

- És important incloure mesures periòdiques i objectives de resposta al tractament. Cal considerar períodes no superiors a tres mesos per valorar la resposta a teràpia anticitocines (antagonistes del TNF i tocilizumab) i de 4-6 mesos en altres fàrmacs com abatacept i rituximab.
- En la valoració de l'activitat de les diferents malalties amb una escala visual analògica estimada pel malalt (DAS-28, BASDAI...), cal tenir present la comorbiditat o circumstàncies que puguin distorsionar el resultat final dels diferents índexs i condicionar els criteris d'indicació o de resposta al tractament, per la qual cosa es imprescindible una valoració individual per un reumatòleg amb experiència en teràpies biològiques.
- Cal controlar periòdicament el pes dels malalts per ajustar la dosi dels fàrmacs prescrits en dosi ajustada al pes (infliximab, abatacept i tocilizumab) i reconsiderar el seu ús en casos de sobrepès important.
- Es recomana agrupar els malalts que reben el mateix fàrmac endovenós (infliximab, abatacept, tocilizumab, rituximab) en un mateix dia per tal d'optimitzar el nombre de flascons oberts.
- En el cas dels malalts tractats amb rituximab, es recomana valorar la necessitat d'una segona tanda (o més) en funció de la resposta inicial i l'estat clínic.