Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Materno Infantili e dell'Adulto

Struttura complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Direttore prof.ssa Dilia Giuggioli

RETENTION RATE DEI FARMACI ANTI-JAK NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: STUDIO MONOCENTRICO

RELATORE:

Chiar.ma Prof.ssa Sandri Gilda

CORRELATORE:

Dott. Gabriele Amati

Tesi di laurea di:

Elisabetta Conforti

Anno accademico 2024/2025

If I can stop one Heart from breaking,
I shall not live in vain
If I can ease one Life the Aching,
Or cool one Pain,
Or help one fainting Robin
Unto his Nest again,
I shall not live in vain.

Emily Dickinson

Ai nostri cari, alle persone che ci vogliono bene

INDICE

1. INTRODUZIONE 3

1.1. ARTRITE PSORIASICA 3

1.2. EPIDEMIOLOGIA 3

1.3. EZIOPATOGENESI 4-8

1.3.1. FATTORI GENETICI…….…….…….

1.3.1.1. Metilazione del DNA…….……...

1.3.2. FATTORI AMBIENTALI.....

1.3.2.1. Microbioma e disbiosi.....

1.3.2.2. Stress biomeccanico.....

1.3.2.3. Obesità .....

1.3.2.4. Fumo di sigaretta .....

1.3.2.5. Infezioni .....

1.3.3. CITOCHINE IMPLICATE NELLA PATOGENESI .....

1.3.3.1. TNFα.....

1.3.3.2. IL-23 .....

1.3.3.3. IL-17 .....

1.4. MANIFESTAZIONI CLINICHE *9-14*

1.4.1. PSORIASI CUTANEA E UNGUEALE .....

1.4.2. COINVOLGIMENTO MUSCOLOSCHELETRICO.....

1.4.3. MANIFESTAZIONI PERIFERICHE.....

1.4.4. DATTILITE.....

1.4.5. ENTESITE.....

1.4.6. MANIFESTAZIONI ASSIALI.....

1.4.7. MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI E COMORBIDITA' .....

1.5. CLINIMETRIA 15-18

1.5.1. DISEASE ACTIVITY INDEX FOR PSORIATIC ARTHRITIS (DAPSA) .....

1.5.2. CLINIMETRIA PER INTERESSAMENTO ASSIALE.....

1.5.3. BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY (BASDAI).....

1.5.4. ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE (ASDAS) ....

1.6. DIAGNOSI *18-25*

1.6.1. CRITERI CASPAR .....

1.6.2. ALTRI CRITERI CLASSIFICATIVI .....

1.6.3. IMAGING .....

1.6.4. RADIOGRAFIA .....

1.6.4.1. Articolazioni periferiche .....

1.6.4.2. Entesite e dattilite .....

1.6.5. RISONANZA MAGNETICA .....

1.6.5.1. Articolazioni periferiche .....

1.6.5.2. Entesi .....

1.6.5.3. Dattilite .....

1.6.6. ECOGRAFIA (MSUS) .....

1.6.6.1. Entesi .....

1.6.6.2. Dattilite .....

1.7. TERAPIA *26-30*

1.7.1. RACCOMANDAZIONI EULAR .....

1.7.2. csDMARDs .....

1.7.3. bDMARDs .....

1.7.3.1. Inibitori del TNFα .....

1.7.3.2. Inibitori delle Janus chinasi (JAKi) .....

1.7.3.3. Upadacitinib .....

2. SCOPO DELLO STUDIO *31*

3. MATERIALI E METODI *32*

3.1 Variabili raccolte .....

3.2. Criteri ACR 2016 .....

3.3. Analisi statistiche .....

4. RISULTATI *35-38*

5. DISCUSSIONE *39-43*

6. CONCLUSIONE E LIMITI DELLO STUDIO *44*

7. BIBLIOGRAFIA *47-53*

ABSTRACT

INTRODUZIONE

L'artrite psoriasica è una forma di artropatia infiammatoria cronica immunomediata, appartenente alla famiglia delle spondiloartriti. Presenta manifestazioni cliniche eterogenee come artrite periferica, assiale, entesite, dattilite, psoriasi cutanea e ungueale. Le opzioni terapeutiche per la sua gestione includono: farmaci antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi, disease-modifying antirheumatic drugs sinetici convenzionali (csDMARDs), diversi farmaci biologici (bDMARDs) e, tra quelli di più recente utilizzo, i tsDMARDs, di cui fanno parte gli inibitori delle JAK chinasi come Upadacitinib. Lo scopo del lavoro è di valutare i fattori che influenzano la Retention Rate di Upadacitinib nei pazienti affetti da artrite psoriasica.

MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio monocentrico retrospettivo longitudinale, condotto presso l'ambulatorio di artriti infiammatorie croniche della Struttura complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, il lavoro fa parte dello studio BIRRA approvato da comitato etico. I criteri di inclusione comprendono età maggiore di 18 anni, diagnosi di artropatia psoriasica secondo i criteri CASPAR e prescrizione di Upadacitinib nel periodo compreso tra 01/01/2020 e 01/01/2025. Sono stati esclusi, invece, pazienti di età inferiore a 18 anni, diagnosi concomitanti di connettivite e/o vasculite e l'assenza delle principali variabili d'interesse. Sono stati raccolti diversi dati allo scopo di analizzare gli outcome preposti: anagrafici, bioumorali, clinici, fenotipi e caratteristiche di malattia, e terapie pregresse.

RISULTATI

Sono stati reclutati 46 soggetti, di cui 31 donne (67,4%) e 15 uomini (32,6%), con età media al baseline di 51,1 (DS = 12,3) e durata mediana di malattia di 6,57 (IQR = 8,44). L'analisi univariata dei fattori associati alla sospensione della terapia ha mostrato come le variabili predittive di sospensione del trattamento siano il sesso femminile (casi di sospensione n,% = 12, 92,3%; OR = 8,84; IC95% = 1,03-76,2; p value 0,047) e la fibromialgia (casi di sospensione n,% = 5, 38,5%; OR = 4,53; IC95% = 0,98-20,9; p value 0,053). A questi si associa anche una pregressa terapia con inibitori di IL-17 (casi di sospensione n,% = 10 (76,9%); OR = 4,00; IC95% = 0,93-17,2; p value

=0,063). Le frequenze delle cause di sospensione di Upadacitinib sono le seguenti: sospensione per decesso (n, % = 1; 7,7%), tra le sospensioni per evento avverso (n, % = 4; 30,8%) troviamo rialzo CK (n,% sul totale = 1, 25,0%), angina vasospastica (n,% sul totale = 1, 25,0%), diarrea (n,% sul totale, 1, 25,0%), dispnea acuta (n,% sul totale, 1, 25,0%); tra le sospensioni per inefficacia (n, % = 8, 61,5%) troviamo inefficacia primaria (n, % sul totale = 3, 37,5%), inefficacia secondaria (n,% sul totale = 3, 37,5%) e inefficacia cutanea (n, % sul totale = 2, 25,0%).

CONCLUSIONI

Tra le variabili analizzate nello studio, il sesso femminile è risultato maggiormente associato alla sospensione della terapia, seguito dalla concomitante diagnosi di fibromialgia. A queste, si aggiunge la pregressa terapia con inibitori di IL-17, nonostante non raggiunga la significatività statistica $p > 0,05$. In merito alle cause di sospensione di Upadacitinib, la sospensione per inefficacia terapeutica sembra essere quella preponderante.

1. INTRODUZIONE

1.1. ARTRITE PSORIASICA

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica delle articolazioni, appartenente allo spettro delle spondiloartriti (SpA), caratterizzata da un interessamento muscoloscheletrico variabile e associata, in circa il 30% dei casi, a psoriasi cutanea o a coinvolgimento ungueale. Storicamente, fu definita da Moll e Wright negli anni Settanta come una "artrite infiammatoria in presenza di psoriasi e con abituale assenza di fattore reumatoide". Si tratta di una condizione estremamente eterogenea, che può manifestarsi attraverso un'ampia varietà di quadri clinici. Artriti e psoriasi sono le caratteristiche principali della malattia, a cui possono aggiungersi psoriasi ungueale, entesiti, dattiliti e coinvolgimento assiale. (1,2)

1.2. EPIDEMIOLOGIA

La maggior parte dei casi di artrite psoriasica diventa sintomatico a partire dalla terza decade di vita, distribuendosi allo stesso modo tra i due sessi ed esordendo generalmente in pazienti di età compresa tra i 30 e i 50 anni. (3,4)

Secondo diversi studi, la prevalenza di PsA è in aumento, ma, nonostante ciò, rimane una patologia sottodiagnosticata. La prevalenza riportata a livello globale varia dallo 0,1% all'1%. Una revisione sistematica e una metanalisi del 2018 hanno identificato una prevalenza di PsA pari a 133 (95% CI, 107-164) su 100.000 individui (ovvero lo 0,13%) nella popolazione generale. (5,6)

La prevalenza, nel contesto italiano, è stata analizzata all'interno di uno studio osservazionale multicentrico, lo studio MAPSI[1], in cui l'attenzione è stata rivolta alla distribuzione di genere tra le diverse presentazioni cliniche di una coorte italiana di pazienti affetti da PsA. Nella presente indagine è emerso come nella coorte italiana il fenotipo più frequente sia la PsA periferica, con notevoli differenze di genere nel coinvolgimento assiale, maggiore negli uomini, ed entesitico, maggiore nelle donne. Il BMI appare molto simile tra i sessi, così come le comorbidità, mentre, per quanto riguarda l'impatto psicologico, questo risulta più marcato nel sesso femminile e ciò contribuisce ad aumentare la percezione del carico di malattia. (7)

[1] Management of Psoriatic arthritis in Italy

1.3. EZIOPATOGENESI

Nonostante l'eziopatogenesi della PsA non sia ancora pienamente chiarita, sono stati identificati diversi fattori che, combinandosi e interagendo tra loro, concorrono allo sviluppo della PsA e influenzano i diversi fenotipi clinici. Tra i principali, si annoverano: predisposizione genetica, fattori ambientali (quali infezioni, obesità, alterazioni del microbiota e disbiosi, stress biomeccanico a livello delle entesi[2], fumo di sigaretta) e interazione con la risposta immunitaria innata e adattativa. (8,9)

1.3.1. FATTORI GENETICI

È stato evidenziato, in studi di associazione sull'intero genoma (GWAS), che sia la PsO che la PsA presentano un elevato carico ereditario. (10) Tuttavia, l'ereditabilità è maggiore nella PsA rispetto alla psoriasi: il rischio di malattia nei fratelli o parenti di primo grado rispetto alla popolazione generale è di 30-49% per la PsA, e di 4-19% per la PsO, e questo suggerisce che possano esistere dei loci specifici per la PsA. (9)

Diversi studi hanno documentato come un aumentato rischio di psoriasi e di PsA sia correlato ad alleli o aplotipi HLA di classe I del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Tali varianti genetiche determinano un rischio maggiore di insorgenza della malattia e sono associate a diversi fenotipi clinici. In particolare, l'HLA-C*06:02 risulta essere un fattore di rischio più rilevante per PsO rispetto a PsA, ed è associato a sviluppo precoce di psoriasi e a un intervallo maggiore tra le manifestazioni cutanee e il coinvolgimento articolare. (8,11)

Sembrano invece essere associati a un aumentato rischio di PsA: HLA-B*27, HLA-B*39, HLA-B*38 e HLA-B*08, di cui HLA-B*27 e HLA-B*39 sono correlati anche a un intervallo più breve tra l'esordio di psoriasi e quello di PsA. Sono state riscontrate anche diverse associazioni genotipo-fenotipo: HLA-B*08:01:01 in associazione ad artrite periferica, sacroileite asimmetrica, anchilosi e danno articolare più severo, mentre HLA-B*27:05:02 in associazione a sacroileite simmetrica, dattilite ed entesite. (8,12)

Inoltre, è stata osservata una significatività a livello genomico con associazione a PsA e PsO in geni come IL12B, TRAF3IP2, IL23R, IL23A-STAT2, TYK2 e TNIP1. (13)

[2] Fenomeno di "Koebner profondo"

1.3.1.1. Metilazione del DNA

Per quanto riguarda le malattie infiammatorie immunomediate, le modificazioni epigenetiche possono contribuire in maniera significativa alla loro insorgenza, all'attività di malattia, alla risposta alla terapia e alla progressione. (8) Deng et Al. hanno evidenziato nel loro studio come la metilazione del DNA possa diventare un potenziale biomarker predittivo per la PsA, e permetta di distinguere la psoriasi dall'artrite psoriasica (14). In un altro studio, invece, si è osservato come pazienti affetti da psoriasi cutanea esibiscano un pattern di metilazione delle cellule T CD8+ che permette di differenziarli dai pazienti affetti da artrite psoriasica e dai soggetti sani, e come questo rifletta l'attività cutanea di malattia. (15)

1.3.2. FATTORI AMBIENTALI

1.3.2.1. Microbioma e disbiosi

Microbioma e sistema immunitario, interagendo, svolgono un ruolo cruciale nei meccanismi di regolazione immunitaria: quando si instaura una condizione di disbiosi, ovvero un'alterazione della composizione, distribuzione o attività metabolica delle specie commensali che costituiscono l'abituale microflora delle barriere dell'organismo umano, si verificano alterazioni della permeabilità in queste ultime, che determina l'attivazione del sistema immunitario e la produzione di citochine pro-infiammatorie. Questo comporta la destabilizzazione delle giunzioni tra le cellule epiteliali e l'aumento della permeabilità cutanea o intestinale, consentendo così, la penetrazione di microrganismi. (8)

Nei pazienti con spondiloartriti (SpA), come la PsA, i linfociti ILC3 (linfociti innati di tipo 3 implicati nell'omeostasi intestinale in condizioni di salute), aumentano il livello di IL-17A e IL-22, sostenendo l'infiammazione e alterando l'integrità della barriera intestinale. Inoltre, una disbiosi del microbiota intestinale può essere un trigger di infiammazione ileocolica e stimolare le cellule Th17 a rilasciare IL-23. (8,16)

1.3.2.2. Stress biomeccanico

Le Spondiloartriti e l'artrite psoriasica si manifestano a livello delle entesi, ovvero il sito anatomico dove i tendini, i legamenti e la capsula articolare si inseriscono sull'osso. (17) Il sovraccarico e lo stress biomeccanico a cui queste strutture sono soggette, induce il rilascio di citochine e fattori di crescita, portando a sinovite secondaria. (8)

Lo stress biomeccanico che si verifica a livello del sito di inserzione tendinea determina infatti il rilascio di IL-23, che attiva le cellule Th17, e la produzione di citochine come IL-22 e TNF, a cui segue infiammazione, erosione ossea e neoformazione ossea anomala. Queste citochine, tra cui IL-22 e altri fattori, stimolano le cellule mesenchimali a differenziarsi in osteoblasti, inducendo la formazione di entesofiti a livello delle entesi e nelle articolazioni periferiche, e di sindesmofiti, invece, a livello della colonna vertebrale. (16)

1.3.2.3. Obesità

In uno studio comparativo è stato osservato come le persone affette da artrite psoriasica presentino un indice di massa corporea (BMI) medio più elevato rispetto a chi è affetto da psoriasi, artrite reumatoide o rispetto alla popolazione generale. (18)

Inoltre, è stata osservata in diversi studi l'associazione tra un elevato BMI e un rischio aumentato di PsO e PsA. L'obesità e l'artrite psoriasica condividono diversi meccanismi patogenetici, tra cui neoangiogenesi e macrofagi pro-infiammatori. (8) L'obesità può attivare diversi pathway immuno-infiammatori che si trovano alla base della patogenesi della PsA: il tessuto adiposo è infatti un organo secernente citochine proinfiammatorie e adipochine, con effetto sia pro che antinfiammatorio, tra le quali si trova anche la leptina, un'adipochina considerata tramite tra il sistema neuroendocrino e quello immunitario, con un ruolo importante nella patogenesi della PsA. (19)

Considerando, quindi, l'obesità come un fattore di rischio modificabile, si può intervenire per ridurre l'incidenza di artrite psoriasica, migliorarne la gestione e incoraggiare la riduzione di peso. (8)

1.3.2.4. Fumo di sigaretta

Una metanalisi ha evidenziato come fumare aumenti il rischio di psoriasi nella popolazione generale, ma, paradossalmente, riduca il rischio di sviluppare artrite psoriasica nei pazienti affetti da psoriasi. (20) Il fumo di sigaretta sembra inoltre essere associato a una minore prevalenza di manifestazioni periferiche in pazienti affetti da PsA. (21)

1.3.2.5. Infezioni

Anche le infezioni possono diventare un trigger per il sistema immunitario in grado di sviluppare malattie immuno-mediate: le infezioni faringee, infatti, possono incrementare il rischio di sviluppare PsA, mentre le infezioni da streptococco sono state associate allo sviluppo di psoriasi guttata. (8)

Inoltre, è stato trovato lo Streptococco nei pazienti affetti da PsA, sia a livello ematico che nel liquido sinoviale. (22)

1.3.3. CITOCHINE IMPLICATE NELLA PATOGENESI

Le citochine hanno un ruolo determinante nella patogenesi dell'artrite psoriasica. L'infiammazione è innescata dalle citochine rilasciate dalle cellule immunitarie attivate e le principali implicate nello sviluppo dell'artrite psoriasica sono TNFα, IL-17, IL-23, ciascuna con un ruolo specifico nella progressione della malattia. La somministrazione di anticorpi monoclonali diretti contro queste specifiche citochine si è dimostrata efficace nel ridurre l'infiammazione e migliorare le manifestazioni cliniche della PsA. (23)

1.3.3.1. TNFα

Il Tumor Necrosis factor α (TNFα) è una citochina pro-infiammatoria coinvolta in numerose patologie correlate a autoimmunità e infiammazione. (24) Riveste un ruolo fondamentale nella patogenesi delle manifestazioni che coinvolgono cute, entesi, articolazioni e colonna vertebrale nelle spondiloartriti, considerate come effetti secondari di un'infiammazione TNF-dipendente dovuta all'attivazione sia della risposta immunitaria innata che di quella adattativa. Il TNFα è prodotto da diverse popolazioni cellulari, tra cui macrofagi e linfociti T, e contribuisce allo sviluppo di reazioni infiammatorie interagendo con due recettori distinti, TNFR1 e TNFR2 attivando vie di segnalazione che inducono apoptosi, migrazione, proliferazione cellulare e differenziazione cellulare. Inoltre, attivando direttamente le cellule precursori degli osteoclasti attraverso la via di segnalazione RANKL, risulta fondamentale nel promuovere il riassorbimento osseo e lo sviluppo di erosioni, e nell'inibire la differenziazione degli osteoblasti, aggravando così la formazione delle erosioni. (23) Ad alte concentrazioni causa risposte infiammatorie incontrollate, aumento di precursori osteoclastici e maggiore attività osteoclastica, a cui consegue riassorbimento osseo. (25)

1.3.3.2. IL-23

La funzione principale dell'IL-23 è facilitare attivazione, differenziazione e proliferazione delle cellule Th17, responsabili della produzione di citochine effettrici come IL-17A, nonostante la produzione di IL-17 possa avvenire indipendentemente da IL-23, e IL-22. L'interleuchina-23 è inoltre implicata nel mantenimento della omeostasi della barriera intestinale. IL-23, legando il recettore IL-

23R presente su diverse cellule come ILC3, CD8+, IL-23R+, Th17, γδT, dimostra una notevole capacità di indurre infiammazione in vari distretti anatomici come intestino, cute, entesi e articolazioni. (23)

1.3.3.3. IL-17

L'IL-17, prodotto principalmente dalle cellule T helper di tipo Th17, neutrofili e mastociti, è un gruppo di citochine pro-infiammatorie composto da sei membri noti (IL-17A/B/C/D/E/F). È stata associata allo sviluppo di lesioni cutanee psoriasiche e di entesite. (23) Diversi studi clinici condotti su soggetti umani hanno dimostrato un'efficacia limitata degli inibitori di IL-23 nel trattamento della AxSpA, nonostante IL-23 stimoli le cellule Th17 attivate portando al rilascio di IL-17, suggerendo il coinvolgimento di altre citochine nella produzione di IL-17, a cui consegue quindi la possibilità che IL-17 possa essere generata indipendentemente da IL-23. (26)

Molti membri della famiglia dell'IL-17 hanno anche varie funzioni nel mantenimento dell'integrità mucosale, nel supporto delle risposte antinfiammatorie, nella risposta agli allergeni, e nella regolazione della funzione linfocitaria. (27)

IL-17A e IL-17F, in particolare, sono particolarmente rilevanti nella PsA: trasformandosi infatti in omo o eterodimeri, si legano al recettore dell'IL-17 attivando vie di segnalazione intracellulari che portano al rilascio di citochine pro-infiammatorie. IL-17A è considerata la principale citochina proinfiammatoria, in grado di causare numerosi effetti su diverse cellule immunitarie di cute e articolazioni a cui conseguono danno osteo-articolare, infiammazione e coagulazione. Aggrava, infatti, l'infiammazione tendinea attivando la risposta dei neutrofili, determinando entesite e tendinite. Nei tessuti colpiti, in particolare nelle entesi, sostiene lo sviluppo della risposta immunitaria richiamando neutrofili, Th17 e ILC3. Stimola inoltre le cellule stromali e i macrofagi a produrre citochine pro-infiammatorie come TNF, IL-1, IL-6 che contribuiscono all'osteoclastogenesi, intervenendo infatti nel processo di formazione di erosioni ossee e insorgenza di osteopenia/osteoporosi. (23)

1.4. MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria cronica sistemica immuno-mediata, che presenta manifestazioni estremamente eterogenee. Il gruppo GRAPPA[3], ovvero il gruppo per la ricerca e la valutazione della psoriasi e dell'artrite psoriasica, ha definito i sei domini della malattia:

- Artrite periferica
- Dattilite
- Entesite
- Coinvolgimento assiale
- Malattia cutanea
- Psoriasi ungueale (28,29)

Di seguito, verranno trattate la psoriasi cutanea e ungueale, e, successivamente, il coinvolgimento muscoloscheletrico

1.4.1. PSORIASI CUTANEA E UNGUEALE

Alcuni studi hanno documentato che l'artrite psoriasica si riscontra nel 10-30% dei pazienti affetti da psoriasi, e che fino all'80% dei pazienti con PsA presenta psoriasi prima di sviluppare sintomi muscolo-scheletrici. La psoriasi a placche, anche nota come "psoriasis vulgaris", è la tipologia di psoriasi più comunemente associata ad artrite psoriasica. Nonostante ciò, possono presentarsi anche altre tipologie di psoriasi, come la psoriasi pustolosa, guttata, eritrodermica, ungueale, e inversa. Le lesioni psoriasiche sono da ricercare anche in alcune aree spesso trascurate da medici e pazienti, come lo scalpo, le aree interglutee, ombelicali, sulle superfici estensorie dei gomiti o delle ginocchia e sulle unghie. Uno studio di Wilson et al, per l'appunto, ha evidenziato come nei soggetti affetti da psoriasi dello scalpo (HR 3.89, 95% CI 2.18-6.94), da distrofia ungueale (HR 2.93, 95% CI 1.68-5.12) e da lesioni interglutee o perianali (HR 2.35, 95% CI 1.32-4.19) il rischio di sviluppare PsA è maggiore rispetto a chi non presenta lezioni di questo tipo. (30,31)

Immagini tratte da "Clinical features of psoriatic arthritis" (31):

[3] Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis



Figura 1: Psoriasi dello scalpo

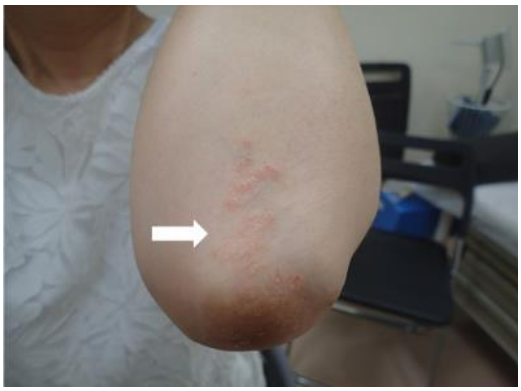


Figura 2: Lieve placca psoriasica nella superficie estensoria del gomito sinistro

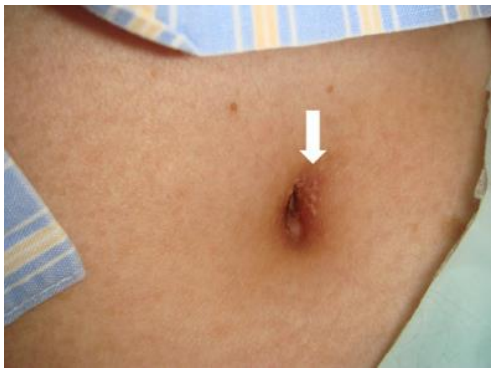


Figura 3: Lieve placca psoriasica in sede ombelicale

Riguardo alla psoriasi ungueale, questa emerge come una condizione più frequente in pazienti con PsA rispetto a pazienti con psoriasi senza artrite. Non rappresenta soltanto un difetto estetico, ma incide in modo significativo sulla qualità di vita, determinando molteplici difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane. Si osservano diverse manifestazioni cliniche nei pazienti affetti da PsA come, ad esempio, "nail pitting[4]", una delle presentazioni più comuni, a cui si aggiungono solchi trasversali, colorazione giallastra, onicolisi[5], ipercheratosi subungueale ed emorragie a scheggia[6]. In alcuni casi può essere presente altresì la distruzione totale delle unghie. La psoriasi ungueale è anche legata a dolore intenso, ansia e depressione. (32–34)

[4] I "pits" sono depressioni puntiformi all'interno della placca ungueale con infiammazione della matrice ungueale prossimale (32)
[5] Ovvero il distacco della lamina ungueale dal letto ungueale (32)
[6] Definite come che si presentano come zone di emorragia lineari longitudinali di colore rosso-marrone nel letto ungueale (33)

Immagini tratte da "Nail involvement in psoriatic arthritis" (32):



Figura 1: pitting ungueale



Figura 2: Onicolisi



Figura 3: Ipercheratosi subungueale



Figura 4: Emorragie a scheggia

1.4.2. COINVOLGIMENTO MUSCOLOSCHELETRICO

In merito al coinvolgimento articolare, Moll e Wright hanno proposto l'oligoartrite asimmetrica come il quadro articolare più frequente, e hanno classificato i quadri articolari infiammatori in cinque sottotipi:

1. Artrite a interesse prevalente delle articolazioni interfalangee distali (DIP)
2. Artrite mutilante
3. Poliartrite simmetrica
4. Oligoartrite o monoartrite asimmetrica
5. Artrite a prevalenza di spondilite anchilosante (34)

Le manifestazioni muscoloscheletriche verranno di seguito distinte in due gruppi: a coinvolgimento periferico e a coinvolgimento assiale.

1.4.3. MANIFESTAZIONI PERIFERICHE

Sono incluse tra le manifestazioni periferiche l'artrite periferica, la dattilite e l'entesite. (31)

L'artrite si manifesta clinicamente con dolore articolare di tipo infiammatorio e tumefazione. È stata osservata, tuttavia, una caratteristica peculiare dell'artrite psoriasica: la possibile comparsa di una colorazione violacea a livello dell'articolazione interessata. (28)

Il sottotipo a interesse prevalente delle articolazioni interfalangee distali (DIP), coinvolge generalmente le dita di mani e piedi, soprattutto nei segmenti vicini alle unghie; infatti, in questo sottotipo le alterazioni ungueali sono particolarmente frequenti. Il coinvolgimento articolare può distribuirsi in diversi modi, può infatti essere monoarticolare, oligoarticolare, tipicamente asimmetrico o poliarticolare simmetrico; questi ultimi si differenziano per il numero di articolazioni colpite: il sottotipo oligoarticolare colpisce fino a quattro articolazioni, mentre quello poliarticolare ne colpisce fino a cinque. La distribuzione del sottotipo poliarticolare può essere simmetrica e ricordare quella all'artrite reumatoide (RA). L'artrite mutilante è una forma distruttiva di PsA che si manifesta con dita telescopiche, distruzione e deformità ossea e risulta tipicamente associata a una grave forma di disabilità funzionale. (28,31)

La PsA presenta, inoltre, diversi pattern articolari specifici: distribuzione a raggiera, artrite asimmetrica ed erosione. La prima coinvolge tutte le articolazioni di un dito, la seconda colpisce le articolazioni dello stesso dito in modo maggiormente significativo rispetto alle controlaterali, mentre l'erosione si può osservare alla radiografia insieme alla neoformazione ossea, poiché si manifestano nello stesso arto e nello stesso dito. (31)

1.4.4. DATTILITE

La dattilite si manifesta, spesso, come sintomo iniziale nelle prime fasi di malattia, nel 16-49% dei pazienti affetti da PsA. È definita come "un gonfiore uniforme tale che i tessuti molli compresi tra le articolazioni metacarpo-falangea e inter-falangea prossimali, interfalangee prossimali e distali, e/o tra l'articolazione interfalangea distale e la falange ungueale, risultino diffusamente edematosi, al punto che il rigonfiamento articolare non possa più essere distinto come entità separata". Si può presentare in forma acuta come dito dolorante, eritematoso e caldo oppure, cronicamente, come tumefatto e non

dolorante. Generalmente, compare colpendo più dita contemporaneamente e in maniera asimmetrica, prediligendo il lato destro rispetto al sinistro e i piedi rispetto alle mani. È una delle manifestazioni più discriminanti della PsA ed è inserita nei criteri internazionali di classificazione dell'artrite psoriasica CASPAR (35) (36)

1.4.5. ENTESITE

Le entesi rappresentano i punti di inserzione di tendini, di legamenti e capsule articolari sull'osso. Dal punto di vista istologico si distinguono in entesi fibrose, situate a livello delle diafisi e delle metafisi delle ossa lunghe, ed entesi fibrocartilaginee, caratteristiche dei tendini o dei legamenti che si inseriscono sulle epifisi o sulle apofisi. Queste ultime rappresentano il bersaglio tipico dei pazienti con spondiloartriti (SpA), inclusa l'artrite psoriasica (PsA). L'entesite, ovvero la presenza di infiammazione a livello delle entesi, è una caratteristica fondamentale della PsA, con una prevalenza circa del 30%. (37) Fa parte dei criteri di classificazione CASPAR dell'artrite psoriasica e costituisce, insieme alla dattilite, uno dei sei domini di malattia identificati dal gruppo GRAPPA. (36,38)

Immagini tratte da "Clinical features of psoriatic arthritis" (31)*:*



Figura 1: Artrite periferica, sottotipo poliarticolare con interessamento delle articolazioni interfalangee distali (DIP)



Figura 2: Entesite achillea (freccia bianca)

La seguente immagine è tratta da "Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis" (35):



Figura 2: Dattilite del dito del piede e del pollice, immagini per gentile concessione della Dott.ssa Catherine Bakewell. (A) Dattilite, quarto dito del piede sisnistro (B) Dattilite, pollice sinistro

1.4.6. MANIFESTAZIONI ASSIALI

Relativamente all'artrite psoriasica con interessamento assiale (axial PsA), il quadro di malattia si presenta nel 25-70% dei pazienti affetti da PsA, mentre si osserva un coinvolgimento esclusivamente assiale solo nel 5% dei casi. (39)

Il sottotipo assiale può esordire con una varietà di sintomi, come dolore e rigidità a carico della colonna cervicale, toracica, lombare e nella zona sacro-iliaca. Queste caratteristiche rendono necessaria la diagnosi differenziale con il dolore lombare meccanico, generalmente molto comune nella popolazione, che si differenzia dal dolore infiammatorio per le peculiarità del dolore stesso (il dolore infiammatorio migliora con il movimento e peggiora a riposo, è un dolore notturno, dura più di 3 mesi e il paziente sperimenta una rigidità mattutina maggiore di 30 minuti). Inoltre, una grande fetta di pazienti affetti da artrite psoriasica può manifestare una forma assiale asintomatica. (31)

La PsA assiale presenta caratteristiche radiografiche tipiche come sacroileite asimmetrica, che si manifesta nel 25-50% dei pazienti con PsA, sindesmofiti grossolani, asimmetrici, a forma di spina e non marginali, a cui possono aggiungersi anche i sindesmofiti tipici. Talvolta, l'interessamento precoce della colonna cervicale può portare a fusione delle articolazioni interapofisarie, che può presentarsi anche in assenza di sacroileite. (40)

1.4.7. MANIFESTAZIONI EXTRA-ARTICOLARI E COMORBIDITA'

Infine, è importante considerare le manifestazioni con interessamento extra-muscoloscheletrico o cutaneo: tra queste annoveriamo le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) e le uveiti. (31) È stato dimostrato, inoltre, come il rischio di sviluppare Morbo di Chron e uveite sia maggiore nei pazienti con PsA rispetto ai pazienti con sola PsO e alla popolazione generale. (41)

Diversi studi hanno evidenziato l'aumento di fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da artrite psoriasica, le comorbidità più rilevanti associate alla patologia sono infatti le malattie cardiovascolari. È stata osservata, dunque, un'associazione con obesità, ipertensione, insulino-resistenza, diabete mellito di tipo II e iperlipidemia. In merito alle patologie vascolari riscontrate, si annoverano la cardiopatia ischemica, l'aterosclerosi e le malattie cerebrovascolari. In aggiunta, sono state documentate in pazienti affetti da PsA altre condizioni come osteoporosi, steatoepatiti, ansia e depressione. (31,34)

1.5. CLINIMETRIA

Per la valutazione dell'artrite psoriasica, sono stati messi a punto diversi strumenti clinimetrici, semplici e compositi. Questi strumenti vengono impiegati sia nei trial clinici che nella pratica quotidiana e forniscono una misura oggettiva dell'attività di malattia e di risposta al trattamento. (42)

1.5.1. DISEASE ACTIVITY INDEX FOR PSORIATIC ARTHRITIS (DAPSA)

Lo score DAPSA rappresenta una versione adattata alla PsA del disease activity index utilizzato per l'artrite reattiva.

Il DAPSA prende in considerazione diversi aspetti:

- Conta delle articolazioni tumefatte (SJC): 0-66
- Conta delle articolazioni dolorabili (TJC): 0-68
- Patient Assessment pain[7] (PAP) valutato con scala VAS[8]: 0-10
- Patient global assessment[9] (PGA) valutato con scala VAS: 0-10
- Proteina C reattiva (CRP): in mg/dl o mg/L (42)

La formula per calcolare il DAPSA è la seguente:

DAPSA (CRP in mg/dL) = SJC + TJC + PAP + PGA + CRP

DAPSA (CRP in mg/L) = SJC+ TJC + PAP + PGA + CRP/10 (42)

[7] Valutazione del dolore riportato dal paziente
[8] Visual Analogical Scale
[9] Valutazione globale del paziente

Studi recenti, in cui è stato utilizzato l'indice composito DAPSA, hanno consentito di definire in maniera chiara i diversi stati di attività di malattia, inclusa la remissione. Sulla base di dati proveniente da trial clinici e studi osservazionali, sono stati individuati i cut-off per la classificazione dell'attività di malattia:

PUNTEGGIO	ATTIVITA' DI MALATTIA
≤ 4	Remissione
4 < DAPSA ≤ 14	Scarsa attività di malattia
14 < DAPSA ≤ 28	Moderata attività di malattia
> 28	Elevata attività di malattia

Grazie a questi sviluppi, la PsA può essere valutata anche attraverso il raggiungimento di distinti stati di attività di malattia, tra cui la remissione. (43)

1.5.2. CLINIMETRIA PER INTERESSAMENTO ASSIALE

L'artrite psoriasica assiale (axPsA) è stata descritta per la prima volta da Moll e Wright nel 1973 come pattern clinico distinto, e si riscontra nel 40% dei pazienti con PsA. Attualmente, non esistono strumenti di valutazione specifici per l'artrite psoriasica assiale, vengono tuttavia utilizzati strumenti validati per la spondilite anchilosante, come il Bath Ankylosig Spondylitis Disease Index (BASDAI) e l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). (42)

1.5.3. BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY (BASDAI) (42)

Il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) rappresenta uno score composito validato dall'Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) e rappresenta uno degli strumenti clinimetrici più utilizzati per la valutazione dell'attività di malattia. Il BASDAI valuta quattro aspetti della malattia, basati sulla percezione soggettiva del paziente:

- Dolore a carico delle articolazioni assiali
- Dolore a carico delle articolazioni periferiche
- Dolorabilità dei tessuti molli alla palpazione

- Severità/durata della rigidità mattutina

Il questionario presentato prevede sei domande da porre al paziente riguardo i sintomi manifestati nella settimana precedente:

La settimana scorsa….

1. Come descriveresti il livello complessivo di fatica/stanchezza che hai provato? (punteggio 0-10)
2. Come descriveresti il livello complessivo di dolore al collo, alla schiena o alle anche che hai avuto? (punteggio 0-10)
3. Come descriveresti il livello complessivo di dolore/tumefazione delle articolazioni diverse da collo, schiena e anche che hai avuto? (punteggio 0-10)
4. Come descriveresti il livello di fastidio/disagio percepito in aree dolorabili alla palpazione o alla pressione? (punteggio 0-10)
5. Come descriveresti il livello di rigidità mattutina al momento del risveglio? (punteggio 0-10)
6. Per quanto tempo persiste la rigidità mattutina al momento del risveglio? (0-2 ore o più) (42)

La formula per calcolare il BASDAI è la seguente:

$$\frac{(Q1 + Q2 + Q3 + Q4) + (\frac{Q5 + Q6}{2})}{5}$$

Per quanto riguarda l'interpretazione del risultato, il cut-off utilizzato per definire la malattia attiva è di 4, e il punteggio va da 0 = nessuna attività di malattia, a 10 =massima attività di malattia. (44)

1.5.4. ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE (ASDAS)

L'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) rappresenta un indice composito, elaborato e pubblicato nel 2008 dal gruppo ASAS, per la valutazione dell'attività di malattia nella spondilite anchilosante. Lo strumento integra parametri soggettivi riferiti dal paziente a misure oggettive di laboratorio, riprendendo alcune domande del BASDAI (42,44)

L'ASDAS valuta diversi parametri: (42)

- Valutazione del dolore assiale riferito dal paziente
- Stato di salute generale
- Valutazione del dolore e/o infiammazione alle articolazioni periferiche
- Lunghezza della rigidità mattutina
- Marker sierologico di infiammazione (da preferire PCR, in alternativa ESR)

La formula per calcolare l'ASDAS è la seguente:

ASDAS-CRP = 0,12 x dolore spinale +0,06 x Durata della rigidità mattutina + 0,11 x stato di salute generale + 0,07 x dolore periferico/tumefazione + 0,058 x Ln (CRP + 1)

Lo score ASDAS definisce quattro livelli di attività di malattia: (42)

PUNTEGGIO	ATTIVITA' DI MALATTIA
<1.3	Malattia innata
1.3-2.0	Malattia moderata
2.1-3.5	Elevata attività
> 3.5	Attività molto elevata

1.6. DIAGNOSI

La diagnosi di artrite psoriasica risulta spesso complessa a causa dell'elevata eterogeneità della patologia e della mancanza di criteri diagnostici validati; questa si basa pertanto prevalentemente su riscontri clinici piuttosto che biochimici o radiologici. (1)

La conoscenza dei criteri di classificazione e degli strumenti di valutazione della PsA è necessaria e fondamentale, al fine di ottimizzare la cura dei pazienti. Nel 2006 sono stati sviluppati i criteri di classificazione CASPAR (ClASsification of Psoriasic ARthritis), utilizzati negli studi di ricerca (RCTs) per rendere omogenea la popolazione inclusa in questi ultimi, ai fini di una loro accurata interpretazione; purtroppo, però, nonostante sia stata dimostrata la loro grande sensibilità e specificità, non funzionano altrettanto accuratamente come strumenti di diagnosi. (1,45,46)

1.6.1. CRITERI CASPAR (45)

I criteri CASPAR includono:

CRITERIO DI ENTRATA:	
Malattia infiammatoria articolare (articolazioni, colonna vertebrale, entesi)	
IN AGGIUNTA A ≥ 3 PUNTI TRA:	PUNTI
1. Evidenza di psoriasi - Psoriasi in atto - Storia personale di psoriasi - Storia famigliare di psoriasi	 2 1 1
2. Distrofia ungueale psoriasica (pitting, onicolisi, ipercheratosi)	1
3. Test con risultato negativo per fattore reumatoide	1
4. Dattilite: - In atto - Storia di dattilite	 1 1
5. Evidenza radiologica di formazione di nuovo tessuto osseo in prossimità dell'articolazione	1

Nello studio del gruppo CASPAR sono stati raccolti in modo prospettico i dati di 588 pazienti con PsA provenienti da 32 centri in tutto il mondo. Sono stati arruolati come gruppo di controllo altri 536 pazienti con artrite infiammatoria (72% con artrite reumatoide). Sono stati così elaborati nuovi criteri di classificazione. I criteri CASPAR hanno mostrato altà sensibilità (91,4%) e specificità (98,7%) e includono caratteristiche dermatologiche, cliniche, radiografiche. Successivamente, è stato formato il gruppo GRAPPA che, insieme a OMERACT[10] hanno avviato e guidato il percorso per la definizione delle migliori misure di esito per la PsA. Al momento, i criteri CASPAR sono diventati i più utilizzati per il reclutamento negli studi RCTs e LOS. (45,47)

[10] Outcome Measures in Rheumatology

1.6.2. ALTRI CRITERI CLASSIFICATIVI (45)

Altri criteri classificativi sono:

1. Criteri di Moll e Wrigh: artrite e psoriasi in assenza di fattore reumatoide positivo
2. Criteri ESSG[11]: sinovite o dolore spinale infiammatorio e psoriasi o storia personale di psoriasi
3. Criteri di Vasey ed Espinoza: Psoriasi o lesioni ungueali psoriasiche e pattern periferico o centrale.

   Con pattern periferico si intende:
   - Artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIPJ) con durata superiore a quattro settimane
   - Artrite periferica asimmetrica compresa la dattilite ("dito a salsicciotto")
   - Assenza di fattore reumatoide (RF) o noduli reumatoidi
   - Alterazioni radiografiche con deformità a "pencil-in-cup", assottigliamento delle falangi terminali, periostite "fluffy" e anchilosi ossea

   Con pattern centrale si intende:
   - Dolore e rigidità spinale con durata superiore a quattro settimane, associati a limitazione dei movimenti della colonna
   - Sacroileite simmetrica di grado 2 oppure
   - Sacroileite unilaterale di grado 3 o 4, secondo i criteri di New York

Ci sono diverse difficoltà che ritardano la diagnosi precoce di PsA, dovute in parte alle difficoltà nel riconoscere la relazione tra artrite e psoriasi, sia da parte dei medici che da parte dei pazienti, in parte al fatto che molti pazienti non riportano, durante le visite dermatologiche, di avere psoriasi. (48)

La diagnosi di PsA rimane, ancora oggi, complessa; si stima infatti che almeno il 50% dei casi non venga identificato nei pazienti seguiti in ambito di cure primarie e secondarie. (49) Numerosi studi hanno evidenziato quanto il ritardo diagnostico sia associato a compromissione più severa della funzione fisica. In particolare, nel loro studio, Haroon et al. hanno dimostrato come anche un ritardo di soli sei mesi dall'esordio dei sintomi alla visita reumatologica, si traduca in esisti clinici peggiori, caratterizzati da maggiori erosioni periferiche, sacroileiti e punteggi HAQ[12] peggiori. (50)

[11] European Spondyloarthritis Study Group
[12] Health assessment questionnaire

Come già evidenziato, non sono stati identificati biomarker sierici che possano correlare con la diagnosi: i marker infiammatori come la proteina C reattiva (CRP) e la velocità di sedimentazione eritrocitaria (ESR) risultano normali in almeno il 50% dei pazienti, in alcuni casi anche la metalloproteinasi MMP-3 risulta nei range di normalità. (1,48)

Abji et al., nel 2016, hanno evidenziato come la chemochina CXCL10 possa essere coinvolta nella patogenesi della PsA e diventare un possibile biomarker predittivo per i pazienti affetti da artrite psoriasica con psoriasi. Lo stesso gruppo nel 2020 ha dimostrato che i livelli di CXCL10 si riducono dopo lo sviluppo dell'artrite, suggerendo la necessità di ulteriori approfondimenti sul valore predittivo di CXCL10 nella diagnosi di PsA. (1,51)

1.6.3. IMAGING

Tra le tecniche di imaging utilizzate per la diagnosi di artrite psoriasica, la radiografia convenzionale rimane quella più frequentemente utilizzata. Tuttavia, nonostante la sua ampia disponibilità e i suoi bassi costi, le tecniche di imaging avanzate come ecografia e risonanza magnetica permettono una comprensione più approfondita della patogenesi e consentono quindi diagnosi precoci, grazie alla possibilità di valutare in modo integrato sia le alterazioni infiammatorie sia quelle strutturali. Una diagnosi precoce permette l'inizio tempestivo di terapie mirate, determinando la possibilità di prevenire deformità irreversibili e si traduce in un significativo miglioramento della qualità di vita. (52)

1.6.4. RADIOGRAFIA

Nelle fasi iniziali di malattia, la radiografia può essere utile nella valutazione dei pazienti con artrite psoriasica. Questa è infatti un esame standard per la valutazione del danno articolare e può evidenziare le alterazioni caratteristiche della PsA: erosioni articolari, proliferazione ossea e periostale, entesofiti e riassorbimento delle falangi distali. Nei casi più gravi possono essere presenti deformità a "pencil-in-cup", sublussazioni e anchilosi. Le modificazioni erosive e proliferative possono inoltre interessare le articolazioni sacroiliache e la colonna vertebrale. Nonostante ciò, generalmente, le alterazioni radiografiche tendono a comparire più tardivamente rispetto alla sintomatologia clinica e non rappresentano uno strumento adeguato a valutare l'efficacia del trattamento. (28,48)

1.6.4.1. Articolazioni periferiche

Sono stati descritti due distinti pattern di interessamento articolare periferico a livello di mani e piedi:

- Ray pattern: caratterizzato dal coinvolgimento contemporaneo delle tre articolazioni di un dito, di cui vi sono però scarse evidenze
- Row pattern: coinvolge tutte le articolazioni di un determinato tipo, come ad esempio le interfalangee prossimali, in più dita e si osserva in mani e piedi (52)

Uno studio recente ha riportato il riassorbimento delle falangi terminali nel 40.4% della coorte di pazienti affetti da PsA e associato a malattia severa; (53) tuttavia, la radiografia rimane uno strumento limitato dalla rappresentazione bidimensionale delle strutture, dall'incapacità di rilevare l'infiammazione e dalla scarsa sensibilità a rilevare le erosioni.

1.6.4.2. Entesite e dattilite

In merito alle entesi, mediante radiografia si osservano solo le alterazioni strutturali, come erosione e neoformazione ossea. Per quanto riguarda le dattiliti, invece, si possono documentare tramite radiografia alcune caratteristiche strutturali tipiche della dattilite come restringimento dello spazio articolare, erosioni e fenomeni di osteoproliferazione intra- ed extra-articolare. (52)

1.6.5. RISONANZA MAGNETICA (52)

1.6.5.1. Articolazioni periferiche

Questa metodica di imaging avanzata è in grado di fornire immagini ad alta risoluzione, tridimensionali e multi-planari delle articolazioni periferiche e delle strutture periarticolari: consente di evidenziare numerose lesioni infiammatorie, tra cui sinoviti, edema midollare osseo (BME)/osteite, tendiniti, tenosinoviti, tendinopatie, infiammazioni periarticolari. Riguardo alle lesioni strutturali, permette di rilevare erosioni e proliferazioni ossee. (52) Il gruppo OMERACT MRI nell'Arthritis working group (WG) ha sviluppato e validato il PsA MRI scoring system (PsAMRIS), che prevede un sistema di valutazione delle lesioni infiammatorie, impiegato come strumento di outcome per misurare l'efficacia delle terapie dei pazienti con PsA. (54)

In aggiunta, la risonanza magnetica total body (WBMRI) consente di esaminare in una sola seduta tutte le articolazioni periferiche. La risoluzione attuale risulta adeguata a valutare le articolazioni

maggiori sia per la pratica clinica che per i trials, ma necessita di un miglioramento per quelle minori di mani e piedi e necessita di ulteriori validazioni. Il gruppo OMERACT MRI nell' Arthritis Working Group (WG) ha quindi sviluppato e validato il punteggio MRI-WIPE per la pratica clinica e per i trials, che consente di valutare la presenza di sinovite attiva e osteite in 83 articolazioni periferiche. (55)

1.6.5.2. Entesi

Nell'entesite, la risonanza magnetica può rilevare la presenza di edema midollare osseo (BME) a livello delle entesi e dei tessuti molli adiacenti. Rispetto alle altre metodiche di imaging, la risonanza magnetica rappresenta l'unica tecnica in grado di stimare l'infiammazione ossea, definita come osteite. Il Gruppo OMERACT MRI nell'Arthritis Working Group (WG) ha sviluppato definizioni consensuali delle caratteristiche dell'entesite nella PsA. La RMI può evidenziare caratteristiche di infiammazione intra-tendinee, peri-tendinee e intraossee, in aggiunta ad alterazioni strutturali come ispessimento tendineo, entesofiti ed erosioni ossee.

Per quanto riguarda alcuni quadri osservabili all'MRI, studi con MRI ad alta risoluzione hanno dimostrato un'associazione significativa tra infiammazione periarticolare metacarpofalangea e PsA. Alla risonanza magnetica, l'entesite si caratterizza per edema osseo in sede entesica, iperintensità dei tessuti molli adiacenti, erosioni ed entesofiti. Rimangono, tuttavia, alcuni limiti dell'identificazione di queste ultime, dovuti all' assenza di osteite, a causa della natura avascolare dei legamenti inserzionali. Rispetto ad altre tecniche di imaging, solo la MRI consente la valutazione dell'infiammazione ossea, definita come osteite, e permette di visualizzare le caratteristiche infiammatorie e strutturali a livello intra-tendineo, peri-tendineo e intraosseo, compreso l'ispessimento tendineo, le entesofiti e le erosioni ossee nelle entesi periferiche. (52)

È stato, anche in questo caso, elaborato il punteggio HEMRIS (Heel Enthesitis MRI Scoring System), tramite esercizi iterativi. (56) Parallelamente, MRI-WIPE consente di valutare l'infiammazione dei tessuti molli e l'osteite in 33 entesi periferiche. (55)

1.6.5.3. Dattilite

In merito alle dattiliti, invece, studi MRI in fase precoce hanno evidenziato distensione fluida articolare e delle guaine tenosinoviali, entesite a livello delle inserzioni capsulare, edema osseo in sede entesica associati a edema dei tessuti molli ed erosioni. (52)

1.6.6. ECOGRAFIA (MSUS) (52)

L'ecografia muscoloscheletrica (MSUS[13]) rappresenta uno strumento di diagnosi ampiamente accessibile, a basso costo e privo di radiazioni, che consente di fare valutazioni ripetute dei diversi domini periferici della PsA in tempo reale, valutando sia gli aspetti infiammatori che quelli strutturali. È in grado di rilevare, con una sensibilità maggiore rispetto all'esame obiettivo, le lesioni infiammatorie intra-articolari come sinovite, versamento, erosioni, ed extra-articolari come tenosinovite, entesite, peritonite ed edema dei tessuti molli; a cui si aggiungono anche lesioni strutturali come erosioni, proliferazioni ossee e ispessimenti tendinei o delle pulegge. Le linee guida più recenti dell'American College of Reumathology (ACR), infatti, ne raccomandano l'uso per la diagnosi di PsA. Spesso, viene applicato alla PsA anche il Global OMERACT- EULAR Synovitis Score (GLOESS), sviluppato inizialmente per la valutazione della sinovite nell'artrite reumatoide (RA), nonostante l'assenza di consenso su un sistema di scoring per la valutazione della sinovite nel paziente con PsA.

Per quanto riguarda il danno osseo, l'MSUS consente di rilevare erosioni, ovvero discontinuità della matrice ossea, e neoformazioni ossee, ovvero escrescenze irregolari ai margini articolari.

1.6.6.1. Entesi

L'ecografia muscoloscheletrica presenta una sensibilità maggiore rispetto all'esame obiettivo nella diagnosi di entesite, la cui identificazione clinica risulta complessa, in quanto si basa sulla valutazione della dolorabilità riferita dal paziente. L'MSUS consente di rilevare le lesioni infiammatorie che caratterizzano l'entesite, come, ad esempio, ipoecogenicità, ispessimento e aumento del segnale doppler, insieme ad alterazioni strutturali come entesofiti, calcificazioni ed erosioni. La task force OMERACT-Ultrasound ha definito l'entesite come la presenza di un'inserzione tendinea ipoecogena e/o ispessita entro 2mm dalla corticale ossea, con segnale Doppler in caso di attività, eventualmente accompagnata a erosioni, entesofiti o calcificazioni.

Sono stati sviluppati diversi sistemi di punteggio per valutare l'entesite, tuttavia, a causa delle numerose limitazioni, non esiste un consenso sul loro utilizzo. Attualmente, il gruppo GRAPPA sta lavorando allo sviluppo e alla validazione di un punteggio ecografico specifico per PsA (studio DUET), con l'obiettivo di migliorare la diagnosi precoce. (57)

[13] Muscoloskeletal UltraSound

Negli ultimi anni, particolare attenzione è stata rivolta alle piccole entesi e alle entesi funzionali delle mani, riconosciute come sedi rilevanti della PsA. (52)

1.6.6.2. Dattilite

I reperti ecografici più comuni nelle dita dattilitiche comprendono l'ispessimento e l'edema dei tessuti molli, la tenosinovite dei flessori e l'aumento del segnale Doppler, particolarmente evidente nei tendini flessori.

In merito ai sistemi di punteggio, Zabotti et al. hanno inizialmente pubblicato il DACTilitis global Sonographic (DACTOS) score, un sistema semiquantitativo che includeva la valutazione di sinovite articolare, tenosinovite dei flessori, peritenoite ed edema dei tessuti molli. Tuttavia, questo non prendeva in considerazione le piccole entesi. (58)

Più recentemente, l'OMERACT Working Group ha pubblicato un sistema di scoring internazionale denominato Global OMERACT Ultrasound DActylitis Score (GLOUDAS), che rappresenta uno strumento validato per includere anche le piccole entesi delle dita nella valutazione della dattilite. (59)

1.7. TERAPIA

Le raccomandazioni GRAPPA includono sei principi generali che guidano la gestione della terapia per i pazienti affetti da PsA. Secondo quanto riportato nelle ultime linee guida aggiornate del 2021, per il trattamento ottimale della PsA, gli obiettivi finali della terapia nei pazienti con artrite psoriasica (PsA) dovrebbero riguardare:

- Il raggiungimento del più basso livello possibile di attività di malattia in tutti i domini della patologia
- Ottimizzare lo stato funzionale, migliorare la qualità di vita e il benessere complessivo
- Prevenire, per quanto possibile, i danni strutturali
- Evitare o ridurre al minimo le complicanze derivanti da malattia non trattata o correlate alla terapia.

La valutazione dei pazienti con PsA deve prendere in esame tutti i domini di malattia, ovvero interessamento assiale, artrite periferica, dattilite, entesite, psoriasi cutanea, interessamento ungueale psoriasico, a cui si aggiungono anche uveiti e IBD. Una gestione clinica completa dovrebbe includere un'anamnesi approfondita, esame obiettivo completo, esami di laboratorio e metodiche di imaging, unitamente alla considerazione delle comorbidità del paziente e dell'impatto di queste sulla gestione della malattia e del trattamento. È inoltre fondamentale valutare le ripercussioni della malattia su dolore, funzionalità, qualità di vita e danno strutturale. Le decisioni terapeutiche devono essere condivise tra clinico e paziente e devono rispecchiare le preferenze di quest'ultimo, tenendo in ogni caso in considerazione il livello di attività di malattia, le terapie precedentemente impiegate, i fattori prognostici, le comorbidità e gli aspetti legati al paziente stesso. Una diagnosi e un trattamento precoci risultano verosimilmente associati a un maggiore beneficio clinico. (60)

Grazie alla conoscenza dei meccanismi immunitari alla base della PsA, in particolare del ruolo di cellule T, macrofagi, cellule dendritiche e delle citochine più importanti come TNF-α, IL-17 e IL-23, implicati nella patogenesi della PsA, sono state sviluppate diverse terapie mirate che bloccano specifiche componenti della via immunitaria. (61)

Tra le risorse terapeutiche attualmente in uso per la PsA, sono compresi una serie di farmaci ad oggi autorizzati:

- csDMARDs: DMARDs sintetici convenzionali, tra cui troviamo metotrexate, sulfasalazina, leflunomide, ciclosporina

- bDMARDs: DMARD biologici che bloccano TNF[14], la via dell'interleuchina IL-12/23 o IL-23 e la via IL-17A e IL-17A/F
- tsDRMARDs: DMARDs sintetici mirati, che inibiscono le Janus chinasi (JAK) o la fosfodiesterasi 4 (PDE4) (62)

La Gestione terapeutica della PsA ha subito, negli anni, notevoli modifiche, con un progressivo ampliamento delle opzioni disponibili. In passato, l'approccio terapeutico si basava sull'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS/NSAIDs), corticosteroidi e disease-modifying antirheumatic drugs sintetici convenzionali (csDMARDs) come il metotrexate. Con l'avvento dei bDMARDs e, più recentemente, dei tsDMARDs, che comprendono gli inibitori delle fosfodiesterasi 4 (PDE4) e gli inibitori delle Janus chinasi (JAK), si è aperta la possibilità di adattare i trattamenti alle esigenze individuali dei pazienti, modulando la scelta terapeutica sulla base delle differenti manifestazioni cliniche del paziente e sul grado di severità di malattia. (61)

1.7.1. RACCOMANDAZIONI EULAR

Secondo l'algoritmo terapeutico e le raccomandazioni più recenti della European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), l'obiettivo del trattamento è rappresentato dal raggiungimento della remissione o della bassa attività di malattia. I FANS dovrebbero essere utilizzati unicamente in monoterapia, a breve termine e solo nei casi di PsA lieve. Nei pazienti affetti da poliartriti o con monoartriti/oligoartriti, associati a fattori prognostici negativi, è indicata l'introduzione tempestiva di un csDMARD, e nei pazienti con artrite periferica è raccomandato l'inizio precoce del trattamento con metotrexate o altri csDMARDs. Qualora non venga raggiunto il target terapeutico, il passo successivo consiste nell'introduzione di un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF) o di un altro farmaco biologico bDMARD. Se la risposta ad almeno un bDMARD risulta inadeguata, o in cui un bDMARD non risulti appropriato, l'impiego di un JAKi rappresenta una valida opzione terapeutica. Nei pazienti con entesite chiaramente documentata, qualora la risposta ai FANS o a infiltrazioni locali di glucocorticoidi risulti insoddisfacente, è indicata l'introduzione di una terapia con bDMARD. Analogamente, nei pazienti con malattia assiale clinicamente rilevante non responsivi ai FANS, dovrebbe essere valutata una terapia con inibitore di IL-17A, con un inibitore del TNF, con un inibitore di IL-17A/F oppure un JAKi. Nei pazienti con psoriasi cutanea estesa sono preferibili i bDMARDs diretti contro l'interleuchina IL-12/23, IL-23 o

[14] Tumor necrosis factor

IL-17. Infine, i tsDMARDs, trovano indicazione nei casi di fallimento di un bDMARD o quando i bDMARDs risultano inadeguati, sempre valutando attentamente i fattori di rischio individuali e nei pazienti con remissione stabile, è possibile valutare una riduzione graduale della terapia con DMARDs. (61,63)

Panoramica dei farmaci approvati per il trattamento della PsA: (61)

CLASSE	PRINCIPIO ATTIVO
NSAIDs	Vari
Corticosteroidi	Prednisone Metilprednisolone
csDMARDs	Methotrexate (MTX) Leflunomide Sulfasalazina
bDMARDs	**Inibitori di TNF** Adalimumab Etanercept Infliximab Certolizumab Golimumab **Inibitori di IL-12/23** Ustekinumab **Inibitori di IL-17** Sekukinumab Ixekizumab Bimekizumab **Inibitori di IL-23** Risankizumab Guselkumab **Inibitore di CTLA-4** Abatacept
tsDMARDs	**Inibitori di PDE4** Apremilast

	Inibitori delle JAK Tofacitinib Upadacitinib

1.7.2. csDMARDs

I csDMARDs[15], farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetici convenzionali, come, ad esempio, sulfasalazina, ciclosporina e leflunomide, hanno dimostrato una certa efficacia nel controllo dei sintomi; le evidenze disponibili a supporto dell'efficacia del metotrexate, tuttavia, risultano di grado inferiore rispetto agli altri csDMARDS. Nessuno di questi, tuttavia, rallenta la progressione radiologica della PsA e non sono efficaci per i sintomi assiali e non alleviano uveite, dattilite ed entesite. Possono essere considerati per l'utilizzo di artriti periferiche. (16,64)

1.7.3. bDMARDs

1.7.3.1. Inibitori del TNFα

Tra gli inibitori del TNF disponibili figurano Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab e Certolizumab pegol. Diversi studi hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento di molteplici domini della malattia, come artrite periferica e assiale, dattilite, entesite, psoriasi cutanea e ungueale. Studi randomizzati controllati hanno evidenziato come infliximab, Golimumab e Certolizumab siano efficaci nei casi di entesite e dattilite, mentre Adalimumab ed Etanercept hanno mostrato una maggiore efficacia nel controllare queste manifestazioni. (16)

1.7.3.2. Inibitori delle Janus chinasi (JAKi)

Le Janus chinasi (JAK) costituiscono una famiglia di tirosin-chinasi intracellulari, composta da quattro membri, tra cui JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, coinvolte nei processi di segnalazione e fondamentali per la regolazione della risposta infiammatoria. Gli inibitori delle Janus chinasi rappresentano una classe farmacologica innovativa, che ha profondamente ampliato le possibilità di trattamento delle malattie autoimmuni, concepiti per interferire selettivamente con diverse citochine e fattori di crescita coinvolti nella patogenesi delle patologie immuno-mediate. Gli inibitori delle Janus chinasi, al contrario dei bDMARDs, sono progettati per inibire specifiche molecole di

[15] Conventional, synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs

segnalazione intracellulare, e si collocano, pertanto, tra i farmaci antireumatici sintetici mirati (tsDMARDs). (65)

1.7.3.3. Upadacitinib

L'Upadacitinib, inibitore delle Janus chinasi, è stato approvato nel 2021 per il trattamento dei pazienti con artrite psoriasica con risposta inadeguata ai farmaci DMARDs biologici o non biologici, dimostrando un profilo rischio-beneficio ragionevole secondo gli studi clinici randomizzati (RCTs). In uno studio, Werner et al hanno confermato l'efficacia di Upadacitinib emersa dai precedenti studi clinici nel ridurre efficacemente la gravità dei sintomi della PsA e nell'incrementare il numero di pazienti che raggiungono stati ottimali di controllo della malattia, come la remissione o una bassa attività clinica. (66)

La sua efficacia è stata dimostrata anche dallo studio UPREAL-PsA, confermando come sia una terapia efficace e sicura nella pratica clinica reale per l'artrite psoriasica. È stata inoltre osservata una maggiore efficacia nei pazienti di sesso maschile, bio-naïve e in quelli con PCR basale elevata. (67)

Inoltre, in uno studio clinico su pazienti con artrite psoriasica attiva, che avevano mostrato una risposta inadeguata o intolleranza ad almeno un bDMARD, la terapia con Upadacitinib (15 o 30 mg) ha dimostrato, a 24 settimane, una superiorità rispetto al placebo nel migliorare segni e sintomi della malattia. (68)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente lavoro si propone due principali obiettivi: il primo riguarda la valutazione della Retention Rate di Upadacitinib in un gruppo di pazienti affetto da artropatia psoriasica e delle variabili predittive di sospensione del trattamento, mentre il secondo riguarda lo studio della prevalenza delle diverse motivazioni di sospensione del trattamento con Upadacitinib.

3. MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio monocentrico retrospettivo longitudinale, condotto presso l'ambulatorio di artriti infiammatorie croniche della Struttura complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena. Lo studio è stato approvato al comitato etico locale (CE AVEN 191/21).

I criteri di inclusione prevedono:

- Età maggiore di 18 anni
- Diagnosi di artropatia psoriasica secondo i criteri CASPAR
- Prescrizione di Upadacitinib nel periodo compreso tra il 01/01/2020 e 01/01/2025

Quelli di esclusione invece prevedono:

- Età minore di 18 anni
- Diagnosi concomitanti di connettivite e/o vasculite
- Assenza delle principali variabili d'interesse

3.1. Variabili raccolte

Sono state raccolte retrospettivamente le seguenti variabili al baseline (inizio della terapia con Upadacitinib) allo scopo di analizzare gli outcome preposti:

- Sesso
- Età al baseline
- Età alla diagnosi
- Durata di malattia articolare
- Fenotipo di malattia articolare (assiale, periferico o misto)
- Terapia concomitante con cDMARDs al baseline
- Pregresse linee terapeutiche
  - cDMARDs: methotrexate, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, idrossiclorochina, ciclosporina)
  - bDMARDs: inibitori di TNFα, (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab e Golimumab), e inibitori dell'interleukina17 (Secukinumab, Ixekizumab), l'inibitore

dell'interleukina 12 e 23 Ustekinumab, l'inibitore dell'interleuchina 23 Guselkumab l'inibitore delle fosfodiesterasi 4 Apremilast e Apremilast), e gli inibitori delle JAK chinasi (Tofacitinib e Baricitinib)

- Diagnosi concomitante di malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)
- Presenza di HLA-B27
- Body mass index (BMI)
- Clinimetria al baseline: numero di articolazioni dolenti (TJ, tender joints), numero di articolazioni tumefatte (SJ, swollen joints), il dolore secondo la scala VAS, l'attività di malattia secondo il giudizio del paziente (PtGA, Patient Global Assessment, combinati assieme al valore della proteina C reattiva espressa in mg/dL nell'indice clinimetrico DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis)
- Diagnosi concomitante di fibromialgia secondo i criteri ACR del 2016 (Vedi criteri ACR 2016)
- Motivazione di sospensione di Upadacitinib

Criteri ACR 2016 (69)

Un paziente soddisfa i criteri ACR modificati del 2016 se rispetta le seguenti condizioni:

1. Indice di dolore diffuso (WPI) ≥ 7 e punteggio della scala di severità dei sintomi (SSS) ≥ 5, oppure WPI di 4-6 e punteggio SSS ≥ 9
2. Dolore generalizzato, definito come dolore in almeno 4 o 5 regioni corporee (dolore a mascella, torace e addome non sono inclusi nella definizione di "dolore generalizzato")
3. I sintomi devono essere presenti per almeno 3 mesi
4. La diagnosi di fibromialgia è valida indipendentemente da altre diagnosi e non esclude la presenza di altre malattie clinicamente importanti.

Analisi statistiche

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze, mentre le variabili continue sono state riportate mediante media e la deviazione standard (DS) o la mediana e il range interquartile (IQR) quando all'applicazione del test di Shapiro-Wilk risultava una distribuzione non normale. Le variabili

ordinali sono state espresse come mediana e IQR. Le variabili categoriche sono state confrontate mediante il test di Chi-quadrato o il test esatto di Fisher quando opportuno (frequenze attese inferiori a 5 in più del 20% delle celle). Per il confronto delle variabili continue con distribuzione normale è stato applicato il test T di Student, mentre per le variabili continue con distribuzione asimmetrica il test di Mann-Whitney. La significatività statistica è stata definita per valori di p uguali o inferiori a 0,05. Le analisi statistiche sono state condotte con il software di elaborazione statistica Jamovi (Version 2.5.7.0).

4. RISULTATI

Sono stati arruolati 46 soggetti, di cui 31 donne (67,4%) e 15 uomini (32,6%). L'età media al baseline è di 51,1 anni (DS 12,3) e la durata mediana di malattia è di 6,57 anni (IQR 8,44) (Tabella 1).

All'interno del campione solo sei pazienti hanno presentato diagnosi concomitante di MICI (Malattie infiammatorie croniche intestinali, 13,0%), mentre nove soggetti sono risultati contestualmente affetti da fibromialgia (19,6%) (Tabella 1). Il fenotipo periferico isolato è risultato prevalente rispetto a quello periferico e assiale (rispettivamente 31 casi, 67,4% e 15 casi, 32,6%). Più del 50% dei pazienti aveva un BMI superiore a 30 kg/m2. La positività ad HLA-B27 è risultata presente in 3 soggetti (17,6%) Seppur più della metà dei dati fossero mancanti (Tabella 1).

In merito alle linee terapeutiche pregresse rispetto al baseline, la mediana di precedenti linee csDMARDs è di 1, mentre la mediana delle precedenti linee b/tsDMARDs è di 3. Il farmaco più prescritto tra i csDMARDs è apparso essere il Metotrexate (78, 3%) mentre, tra i b/tsDMARDs, pressochè tutti avevano svolto una precedente linea terapeutica con inibitori del TNFα (93,5% del totale). Tra gli inibitori del TNFα il più utilizzato si è dimostrato Adalimumab (76,1%) seguito da Etanercept (47,8%). Il 54,3% dei pazienti aveva svolto una pregressa linea terapeutica con un inibitore dell'IL-17 (54,3%). Relativamente ai dati al baseline, otto pazienti assumevano csDMARDs contestualmente a Upadacitinib (17,4%) e allo stesso modo otto pazienti assumevano contemporaneamente steroidi al baseline (17,4%). Per quanto riguarda la clinimetria, invece, il DAPSA mediano al baseline era di 19,3 (IQR 8,30), mediana di SJ e TJ rispettivamente di 1,00 (IQR 3,00) e 4,00 (IQR 4,00), il valore mediano di dolore secondo la scala VAS è risultato 6,00 (IQR 2,75), quella di PtGA 5,00 (IQR 1,75) e, infine, la mediana di proteina C reattiva mg/dL è risultata di 0,50 (IQR 0,48). I dati completi sono rappresentati nella Tabella 1.

Tabella 1: statistica descrittiva del campione:

	Missing	Totale (n = 46)
Sesso femminile (n, %)	0	31 (67,4%)
Età media (DS)	0	51,1 (12,3)
Età media alla diagnosi (DS)	0	43,1 (13,2)
Durata mediana di malattia (IQR)	0	6,57 (8,44)
Malattia infiammatoria cronica intestinale (n, %)	0	6 (13,0%)
HLA-B27 (n, %)	29	3 (17,6%)
Fenotipo articolare Periferico isolato (n, %)	0	31 (67,4%)

Periferico e assiale (n, %)	0	15 (32,6%)
BMI > 30 kg/m^2	14	18 (56,3%)
Fibromialgia (n, %)	0	9 (19,6%)
Mediana precedenti linee csDMARDs (IQR)	0	1 (1,00)
Mediana precedenti linee b/tsDMARDs (IQR)	0	3 (2,75)
Precedenti csDMARDs		
Metotrexate (n, %)	0	36 (78,3%)
Sulfasalazina (n, %)	0	14 (30,4%)
Leflunomide (n, %)	0	10 (21,7%)
Azatioprina (n, %)	0	2 (4,3%)
Idrossiclorochina (n, %)	0	5 (10,9%)
Ciclosporina A (n, %)	0	7 (15,2%)
Precedenti b/tsDMARDs		
Inibitori TNF alfa (n, %)	0	43 (93,5%)
Etanercept (n, %)	0	22 (47,8%)
Infliximab (n, %)	0	16 (34,8%)
Adalimumab (n, %)	0	35 (76,1%)
Certolizumab (n, %)	0	11 (23,9%)
Golimumab (n, %)	0	5 (10,9%)
Inibitori dell'IL17 (n, %)	0	25 (54,3%)
Secukinumab (n, %)	0	23 (50,0%)
Ixekizumab (n, %)	0	9 (19,6%)
Ustekinumab (n, %)	0	6 (13,0%)
Guselkumab (n, %)	0	2 (4,3%)
Apremilast (n, %)	0	4 (8,7%)
Inibitori di JAK (n, %)	0	3 (6,5%)
Tofacitinib (n, %)	0	2 (4,3%)
Baricitinib (n, %)	0	1 (2,2%)
Concomitante csDMARDs al baseline (n, %)	0	8 (17,4%)
Metotrexate (n, % sul totale)		7 (87,5%)
Sulfasalazina (n, % sul totale)		1 (12,5%)
Steroide al baseline (n, %)	0	8 (17,4%)
Dosaggio quotidiano mediano di prednisone o equivalente (IQR)	0	5,00 (1,25)
Clinimetria al baseline		
Mediana Swollen joints (IQR)	0	1,00 (3,00)
Mediana Tender joints (IQR)	0	4,00 (4,00)
Mediana VAS dolore (IQR)	0	6,00 (2,75)
Mediana Patient global assessment (IQR)	0	5,00 (1,75)
Mediana Proteina C reattiva (mg/dL, IQR)	0	0,50 (0,48)
DAPSA mediano (IQR)	0	19,3 (8,30)
Mediana durata trattamento con Upadacitinib (IQR)	0	1,16 (2,04)
Persistenza in trattamento a fine follow up (n, %)	1	32 (71,1%)

L'analisi univariata dei fattori associati alla sospensione della terapia ha evidenziato la presenza di alcune variabili con valore predittivo di sospensione del trattamento: il sesso femminile (OR = 8,84;

IC 95% 1,03-76,2; p-value = 0,047) e la fibromialgia (OR = 4,53; IC 95% = 0,98-20,9; p-value = 0,053). A questi si associa un trend di associazione con la pregressa terapia con inibitori di IL-17 (OR = 4,00; IC 95% = 0,93-17,2; p value = 0,063), dato che potrebbe rappresentare un potenziale predittore di sospensione della terapia ampliando il campione.

Tabella 2: analisi univariata dei fattori associati alla sospensione della terapia.

	Missing	In corso (n = 33)	Sospeso (n = 14)	OR	IC 95%	p-value
Sesso femminile (n, %)	0	19 (57,6%)	12 (92,3%)	8,84	1,03-76,2	**0,047**
Età media	0	50,5 (12,5)	52,7 (12,2)	1,01	0,96-1,07	0,596
Età media alla diagnosi	0	43,3 (12,7)	42,6 (14,9)	1,00	0,95-1,05	0,875
Durata mediana di malattia	0	7,18 (7,59)	5,83 (9,30)	1,06	0,96-1,16	0,249
Malattia infiammatoria cronica intestinale	0	6 (18,2%)	0 (0,0%)	n.a.	n.a.	0,911
HLA-B27	29	3 (21,4%)	0 (0,0%)	n.a.	n.a.	0,996
Fenotipo articolare periferico e assiale (n, %)	0	10 (30,3%)	5 (38,5%)	1,43	0,38-5,50	0,600
BMI > 30 kg/m^2	14	10 (47,6%)	8 (72,7%)	2,93	0,61-14,2	0,182
Fibromialgia	0	4 (12,1%)	5 (38,5%)	4,53	0,98-20,9	**0,053**
Mediana precedenti linee csDMARDs	0	2 (1)	1 (1)	0,90	0,46-1,77	0,757
Mediana precedenti linee b/tsDMARDs	0	3 (3)	4 (3)	1,27	0,87-1,85	0,218
Precedenti csDMARDs	0					
Metotrexate		25 (75,8%)	11 (84,6%)	1,76	0,32-9,67	0,516
Sulfasalazina		11 (33,3%)	3 (23,1%)	0,60	0,14-2,63	0,499
Leflunomide		8 (24,2%)	2 (15,4%)	0,57	0,10-3,12	0,516
Azatioprina		2 (6,1%)	0 (0,0%)	n.a.	n.a.	n.a.
Idrossiclorochina		4 (12,1%)	1 (7,7%)	0,60	0,06-5,98	0,667
Ciclosporina A		4 (12,1%)	3 (23,1%)	2,18	0,41-11,4	0,359
Precedenti b/tsDMARDs	0					
Inibitori TNF alfa (n, %)		30 (90,9%)	13 (100%)	n.a.	n.a.	0,994
Etanercept (n, %)		15 (54,5%)	7 (53,8%)	1,40	0,39-5,08	0,609
Infliximab (n, %)		11 (33,3%)	5 (38,5%)	1,25	0,33-4,73	0,743
Adalimumab (n, %)		23 (69,7%)	12 (92,3%)	5,21	0,60-45,7	0,136
Certolizumab (n, %)		8 (24,2%)	3 (23,1%)	0,94	0,21-4,27	0,934
Golimumab (n, %)		4 (12,1%)	1 (7,7%)	0,60	0,06-5,98	0,667
Inibitori dell'IL17 (n, %)		15 (45,5%)	10 (76,9%)	4,00	0,93-17,2	**0,063**
Sucukinumab (n, %)		15 (45,5%)	8 (61,5%)	1,92	0,52-7,12	0,329
Ixekizumab (n, %)		4 (12,1%)	5 (38,5%)	4,53	0,98-20,9	**0,053**
Ustekinumab (n, %)		5 (15,2%)	1 (7,7%)	0,47	0,05-4,43	0,507
Guselkumab (n, %)		1 (3,0%)	1 (7,7%)	2,67	0,15-46,1	0,500
Apremilast (n, %)		3 (9,1%)	1 (7,7%)	0,83	0,08-8,83	0,880

Inibitori di JAK (n, %)		2 (6,1%)	1 (7,7%)	1,29	0,11-15,6	0,840
Tofacitinib (n, %)		1 (3,0%)	1 (7,7%)	2,67	0,15-46,1	0,500
Baricitinib (n, %)		1 (3,0%)	0 (0,0%)	n.a.	n.a.	0,995
Concomitante csDMARDs al baseline (n, %)	0	5 (15,2%)	3 (23,1%)	1,68	0,34-8,35	0,526
Steroide al baseline (n, %)	0	5 (15,2%)	3 (23,1%)	1,68	0,34-8,35	0,526
Clinimetria al baseline						
Mediana swollen joints (IQR)	0 0	1 (3) 4 (4)	1 (4) 3 (5)	1,06 0,96	0,81-1,39 0,80-1,15	0,673 0,666
Mediana tender joints (IQR)	0 0	6 (3) 5 (2)	6 (2) 5 (1)	0,91 0,91	0,63-1,30 0,64-1,30	0,589 0,602
Mediana VAS dolore (IQR)	0					
Mediana patient global assessment (IQR)	0	0,50 (0,50)	0,50 (0,02)	0,93	0,36-2,40	0,885
Mediana proteina C reattiva (mg/dL, IQR)	0	19,5 (8,0)	15,5 (10,0)	0,98	0,90-1,08	0,695
DAPSA mediano (IQR)						
Durata mediana trattamento con Upadacitinib	0	1,40 (2,16)	0,46 (1,08)	0,42	0,19-0,93	**0,031**

La causa più significativa di sospensione del trattamento si è rivelata la sospensione per inefficacia, con otto casi su tredici totali (61,5%) di interruzione della terapia: sono state considerate l'inefficacia primaria, quella secondaria e quella cutanea, le prime due le principali. In aggiunta, la seconda causa più frequente emersa è la sospensione per evento avverso (quattro casi su tredici, 30,8% del totale) e ne sono stati riscontrati quattro differenti: rialzo CK (n,% = 1, 25,0%), angina vasospastica (n,% = 1, 25,0%), diarrea (n,% = 1, 25,0%), dispnea acuta (n,% = 1, 25,0%). È stato riscontrato, inoltre, un caso avvenuto per decesso, non legato tuttavia all'assunzione del farmaco, ma per cause di altra natura.

Tabella 3: frequenze delle cause di sospensione di Upadacitinib.

	Totale (n=13)
Sospensione per decesso	1 (7,7%)
Sospensione per evento avverso (n, %)	4 (30,8%)
Rialzo CK (n, % sul totale)	1 (25,0%)
Angina vasospastica (n, % sul totale)	1 (25,0%)
Diarrea (n, % sul totale)	1 (25,0%)
Dispnea acuta (n, % sul totale)	1 (25,0%)
Sospensione per inefficacia (n, %)	8 (61,5%)
Inefficacia primaria (n, % sul totale)	3 (37,5%)
Inefficacia secondaria (n, % sul totale)	3 (37,5%)
Inefficacia cutanea (n, % sul totale)	2 (25,0%)

5. DISCUSSIONE

Nel presente studio, abbiamo valutato diversi aspetti relativi alla Retention Rate di Upadacitinib in una coorte di 46 pazienti affetti da artropatia psoriasica. Il primo obiettivo di questo studio è di valutare la Retention Rate del farmaco e identificare le variabili predittive di sospensione del trattamento.

La Retention Rate rappresenta una misura indiretta di efficacia terapeutica, attualmente utilizzata come outcome di efficacia in numerosi studi. (70)

In merito alla Retention Rate dei farmaci per artrite psoriasica, uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo, ha confrontato la persistenza del trattamento con inibitori del TNFα e inibitori dell'IL-17 rispetto agli anti-JAK e agli inibitori dell'IL-12/23 in pazienti ambulatoriali tedeschi affetti da artrite psoriasica. In questo lavoro è stato osservato come la persistenza al trattamento fosse maggiore nei pazienti che assumevano anti-TNF e inibitori di IL-17 rispetto a quelli che assumevano anti-JAK e inibitori di IL-12/23. Secondo gli autori, la Retention Rate inferiore nei farmaci anti-JAK potrebbe essere dovuta a una malattia più grave con maggiore numero di pretrattamenti e maggiore presenza di osteoartrite rispetto a chi è trattato con inibitori del TNFα, oppure a evoluzione dei dati di sicurezza e delle raccomandazioni di trattamento di questa classe di farmaci. Allo stesso modo, la sopravvivenza maggiore riscontrata nei pazienti in terapia con inibitori di IL-17 rispetto a chi faceva anti-JAK può essere influenzata dalla minore prevalenza di osteoartrite in questo gruppo rispetto a chi faceva JAK inibitori. (71)

In particolare, Tofacitinib, ovvero il primo anti-JAK approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica, in uno studio longitudinale retrospettivo a singolo centro ha mostrato un tasso di persistenza al trattamento ottimale nella parte di popolazione di pazienti affetti da PsA refrattaria ai farmaci biologici e tsDMARDs orali. (72)

Per quanto riguarda Upadacitinib, oggetto di questo studio, la sua efficacia terapeutica e il suo profilo di tollerabilità sono ora in corso di valutazioni cliniche e sperimentali. In un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco placebo-controlled, si è dimostrato più efficace del placebo sia nella dose di 15 mg che in quella di 30 mg nei pazienti con PsA attiva con inadeguata risposta o intolleranza ad almeno un bDMARD: a 24 settimane MDA (Minimal Disease Activity) è stata raggiunta più frequentemente con Upadacitinib in entrambi i dosaggi (25,1% per il dosaggio da 15 mg e 28,9% per il dosaggio da 30 mg) rispetto al placebo (2,8%, $p < 0.001$ in entrambe le osservazioni). (68) In un trial di confronto con Adalimumab, è stato confermato il risultato del precedente studio; la percentuale, infatti, di pazienti che raggiungevano a 12 settimane una risposta ACR20 è risultata

significativamente superiore con la somministrazione di Upadacitinib rispetto al placebo e, in aggiunta, la dose da 30 mg, ma non quella da 15, si è dimostrata superiore ad Adalimumab. (73) Nello studio UPJOINT multicentrico osservazionale, i risultati preliminari real-world hanno dimostrato la sua efficacia e sicurezza per il trattamento di PsA attiva: il raggiungimento della MDA (Minimal Disease Activity) ha mostrato un incremento da 2,7% al baseline fino a 39,1% alla 24 settimana, il numero di pazienti con remissione del DAPSA (≤ 4) è aumentata da 0 a 32. A questi risultati si aggiunge una remissione di entesite nel 47,19% e una attenuazione di psoriasi ungueale e dattilite, confermando i risultati precedenti sulla sua efficacia in pazienti con risposta inadeguata o intolleranza a csDMARDs o bDMARDs. (66)

Un altro studio real-life multicentrico ha supportato la sua efficacia e il profilo di sicurezza nei pazienti con PsA: a 24 settimane è stato raggiunto lo stato di minimal disease activity nel 47% dei pazienti, remissione del DAPSA nel 23% e malattia inattiva secondo ASDAS-CRP nel 48% dei pazienti. In questo studio, 13 pazienti su 126 (10%) hanno interrotto Upadacitinib per mancanza di efficacia o per eventi avversi non gravi, non sono stati infatti osservati eventi avversi gravi. (67) Questo si dimostra coerente con i risultati della presente indagine; infatti, non sono stati rilevati eventi avversi gravi, nonostante la percentuale di interruzione del trattamento salga a 28% (13 pazienti su 46). Inoltre, è stato osservato come il sesso maschile (OR 2,54; IC95% 1,03-6,25; p = 0,043), l'essere naïve ai DMARD biologici (OR 4,13; IC 95% 1,34-12,71; p = 0,013) e una PCR basale elevata (OR 2,49; IC95% 1,02-6,12; p = 0,046) siano associati al raggiungimento della MDA (Minimal Disease Activity) alla 24ª settimana. (67)

Per quanto concerne i risultati ottenuti in questo studio, dall'analisi univariata è emerso come nel sesso femminile si osservi una probabilità significativamente maggiore di interrompere la terapia con Upadacitinib (OR 8,84, p < 0,05) e si associ in maniera significativa alla sospensione del trattamento, influenzando notevolmente la Retention Rate di Upadacitinib. Gli studi che considerano le differenze di genere in letteratura sono ancora pochi, ma da questi emerge come siano diverse non solo le manifestazioni cliniche, ma anche la Retention Rate dei farmaci e la risposta al trattamento.

Diverse indagini in letteratura hanno analizzato il mantenimento nel tempo della terapia dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'artrite psoriasica e, in merito alle differenze di genere, i dati sembrano concordare con il presente studio per alcune classi di farmaci, come nel caso degli inibitori di TNFα;

Una revisione sistematica del 2016, infatti, ha evidenziato come le donne in terapia con farmaci anti-TNFα presentino una durata di trattamento più breve, quindi una Retention Rate più bassa, rispetto

agli uomini. (74) Questo dato è stato confermato da Hellamand et al. nel 2024, in uno studio condotto in 13 paesi europei su pazienti con artrite psoriasica trattati con il loro primo inibitore del TNFα. È stato osservato infatti in questo lavoro come in un periodo di follow-up di due anni, le donne presentassero una minore efficacia di terapia e persistenza al trattamento con anti-TNFα più bassa. (75)

Per quanto riguarda, invece, la Retention Rate dei csDMARDs, questo rappresenta un tema ancora poco esplorato in letteratura: solo uno studio, infatti, ha affrontato il tema della Retention Rate del metotrexate nella PsA. (76)

In merito agli inibitori di IL-17, diversi studi hanno analizzato la Retention Rate di Secukinumab e di Ixekizumab. Riguardo alle differenze di genere nella Retention Rate di Secukinumab, ci sono pochi dati in letteratura, e il genere non risulta essere predittore forte e indipendente del mantenimento della terapia. Tuttavia, Garcìa-Dorta et al., in uno studio real-life multicentrico osservazionale, che ha coinvolto pazienti affetti da PsA e da AxSpA, hanno evidenziato come somministrando Secukinumab, si abbia la migliore Retention Rate a 1 anno di trattamento in donne con AxSpA e in uomini con PsA, indipendentemente da altri fattori come durata di malattia, linea di trattamento o dose iniziale del farmaco. (77)

Per quanto riguarda invece Ixekizumab, dagli studi emerge come non ci siano differenze significative di Retention Rate tra i sessi. (78,79)

Considerando invece gli anti-JAK, oggetto di questo studio, si riscontra anche in questo caso una carenza di dati relativi alla variabile “sesso femminile” come valore predittivo di sospensione del trattamento; tuttavia, i risultati a 24 settimane dello studio UPREAL-PsA evidenziano una maggiore efficacia di Upadacitinib, in termini di raggiungimento di Minimal Disease Activity, nei pazienti di sesso maschile, in aggiunta ai pazienti naïve ai biologici e in quelli con PCR basale elevata. Il sesso maschile risulta quindi un predittore positivo di raggiungimento di MDA (Minimal Disease Activity) a 24 settimane in analisi multivariata. (67) Nello studio real-world di Brana et al., tuttavia, si osserva come il sesso non influenzi la persistenza della terapia con Tofacitinib (80); in quello di Eder et al., secondo quanto emerso, risulta evidente come l’efficacia di Tofacitinib superi quella del placebo in entrambi i sessi, dimostrandosi comparabile tra maschi e femmine. Tuttavia, coerentemente con gli studi precedenti, le donne hanno mostrato minore probabilità di raggiungere MDA (Minimal Disease Activity), probabilmente a causa di differenze basali. (81) Vegas et al., infine, hanno documentato come la persistenza al trattamento con inibitori del TNF fosse minore nelle donne rispetto agli uomini con PsA, differenza che riguarda anche gli inibitori di IL-17, ma non significativa per inibitori di IL-12/23, di IL-23 e per i JAKi. (82)

Nel presente studio è emersa come potenziale variabile predittiva di sospensione del trattamento anche la pregressa terapia con inibitori dell'IL-17, nonostante non raggiunga la significatività statistica ($p < 0,05$) che, tuttavia, è raggiunta per l'assunzione di Ixekizumab (p 0,053). Il risultato sembra essere coerente con i dati real-world su Ixekizumab: questo studio osservazionale nazionale ha infatti dimostrato come, sia in pazienti affetti da AxSpA che in quelli affetti da PsA, la precedente terapia con inibitori di IL-17 fosse associata a un aumento del rischio di sospensione del farmaco. (83) Tuttavia, per gli anti-JAK, mancano analisi che identifichino esplicitamente l'uso pregresso di inibitori di IL-17 come predittori indipendenti di sospensione del trattamento, in grado di influenzare la Retention Rate di Upadacitinib.

Un'altra variabile è emersa come determinante nell'influenzare la Retention Rate di Upadacitinib, in quanto predittiva di sospensione del trattamento: la diagnosi concomitante di fibromialgia. Questo sembra essere coerente con le informazioni presenti in letteratura e confermato da uno studio condotto su casistica più ampia: infatti, Lopalco et al., in uno studio retrospettivo multicentrico, comprensivo di un campione di 425 pazienti affetti da artrite psoriasica, osservando l'efficacia terapeutica e la persistenza al trattamento con Upadacitinib, hanno individuato come principale predittore di sospensione del trattamento proprio la comorbidità con fibromialgia (aHR 1.72; 95% CI: 1.08-2.75; $p = 0.022$) (84)

Questo fattore è stato indagato anche nelle altre classi di farmaci ad oggi utilizzati per il trattamento di artrite psoriasica: Ferrito et al., in uno studio real-world di coorte retrospettivo condotto in un singolo centro, hanno valutato la sopravvivenza ai farmaci biologici (bDMARD) in differenti regimi terapeutici nei pazienti affetti da PsA, confrontando la Retention Rate degli inibitori del TNFα e dei farmaci non inibitori TNFα. Dallo studio è emerso come la fibromialgia abbia influenzato in modo significativo la sopravvivenza complessiva al trattamento, con un HR di 3,40 (CI 1,92-6,03; $p < 0,001$) per la sospensione del farmaco, sia in pazienti in terapia con anti-TNFα che pazienti non in terapia con anti-TNFα. In particolare, nei pazienti in terapia con anti-TNFα, la fibromialgia è risultata fortemente associata alla sospensione del trattamento (HR 6,52, CI 3,16-13,46; $p < 0,001$). (85) Gentileschi et al., inoltre, hanno osservato come l'associazione di artrite psoriasica e fibromialgia incida negativamente sulla Retention Rate di Secukinumab, con un rischio di interruzione del trattamento significativamente più elevato nei pazienti con fibromialgia (HR 2.896, CI 95% 1.136 – 7.385; $p = 0,03$). (86)

In merito invece all'obesità, questa non emerge come variabile in grado di influenzare la persistenza al trattamento con Upadacitinib, osservazione già documentata in più lavori per quanto riguarda i bDMARDs, la cui permanenza in trattamento non è influenzata da tale comorbidità, ma con risultati

limitati per quanto riguarda gli anti-JAK. I risultati di questo studio, tuttavia, concordano con quanto già osservato per i bDMARDs, offrendo tuttavia, considerando la prevalenza in aumento di questa condizione clinica nella popolazione generale, oltre che in quella affetta da PsA, uno spunto di riflessione, per ulteriori indagini più ampie.

In riferimento alle evidenze disponibili sui bDMARDs, Bellis et al. hanno dimostrato nel loro studio come l'analisi multivariata non abbia trovato predittori indipendenti di sospensione di Ixekizumab: obesità e altre comorbidità cardio-metaboliche, durata di malattia e precedenti terapie non influenzano la Retention Rate del farmaco. (87) Questa evidenza è confermata anche da Garcia-Dorta et al., nella cui casistica l'obesità non risulta essere un fattore associato a una minore persistenza nella terapia con Secukinumab; questo risultato è conforme ai dati, seppur limitati, sull'efficacia del farmaco e la sua dipendenza dal BMI in pazienti affetti da PsA e AxSpA. (77) Anche Rucitti et Al., indagando la Retention Rate di Secukinumab nel trattamento della PsA, hanno ottenuto il medesimo risultato. (88)

Per quanto riguarda il secondo obiettivo dello studio, sono state evidenziate diverse cause di sospensione di Upadacitinib, tra le quali la più frequente è risultata la sospensione per inefficacia, con otto casi su 13 totali (61,5%). Questa si divide in efficacia primaria (37,5%), secondaria (37,5%) e cutanea (25,0%). A queste seguono la sospensione per evento avverso (30,8%), tra cui si annoverano rialzo CK (25,0%), Angina vasospastica (25,0%) Diarrea (25,0%) e dispnea acuta (25,0%) e quella per decesso (7,7%).

Questo risultato sembra essere coerente con la documentazione scientifica esistente: Lorenzin et al. nel loro studio hanno cercato di valutare i potenziali predittori del primo fallimento di un bDMARD nei pazienti affetti da PsA e i fattori associati a fallimento di più terapie. È emerso come le principali cause di switching fossero inefficacia (67.52%) ed eventi avversi (25.7%). (89) Allo stesso modo, Ramonda et al., nel loro uno studio osservazionale basato su database prospetticamente registrato di pazienti con PsA trattati con Secukinumab, dal 2016 al 2023 in 15 centri reumatologici italiani, hanno osservato come la principale causa di interruzione del trattamento fosse la perdita di efficacia, molto più frequente rispetto agli eventi avversi. (90) Nello studio real-world condotto presso il più grande centro per terapie biologiche in Polonia, le cause principali di sospensione del trattamento si sono rivelate nel 66,7% dei pazienti per inefficacia e nel 27,3% per eventi avversi, dati paragonabili alle evidenze già descritte, che mostrano come la causa più comune di sospensione sia l'inefficacia, mentre gli eventi avversi sono rari.

6. CONCLUSIONE E LIMITI DELLO STUDIO

Un limite del presente lavoro è rappresentato dalla ridotta numerosità campionaria, che non ha consentito di effettuare un'analisi multivariata includendo più fattori. Tuttavia, i risultati ottenuti si sono dimostrati coerenti con quanto riportato in letteratura, suggerendo l'opportunità di confermare tali evidenze in studi futuri condotti su campioni di dimensioni maggiori.

Upadacitinib ha confermato i dati positivi sull'efficacia riportati negli studi precedenti, dimostrando un profilo di sicurezza favorevole e senza effetti collaterali gravi.

I dati ottenuti relativi alle variabili predittive di sospensione di Upadacitinib e confermate dagli studi presenti in letteratura, offrono uno spunto di riflessione circa la necessità di indirizzarsi verso una medicina personalizzata, che tenga conto sia del genere nella manifestazione di malattia e nella diversa risposta al trattamento, che delle comorbidità del paziente, evidenze che possono influenzare la scelta del trattamento.

ACRONIMI

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BIRRA: Biologic Retention Rate in chronic arthritis

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

cs/b/ts DMARDs: conventional synthetic/biologic/targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs

DACTOS: DACTylitis glObal Sonographic

DAPSA: Disease Activity index for PSoriatic Arthritis

EULAR: EUropean League Against Rheumatism

GLOUDAS: Global OMERACT Ultrasound DActylitis Score

GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

HEMRIS: Heel Enthesitis MRI Scoring system

HLA: Human Leukocyte Antigen

MHC: Major Histocompatibility Complex

MSUS: Musculoskeletal Ultrasound

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology

PsA: Psoriatic Arthritis

PsO: Psoriasis

SJ, TJ: Swollen Joint, Tender Joint

SpA: SpondyloArthritis

GWAS: Genome-Wide Association Study

RINGRAZIAMENTI

In queste pagine vorrei ringraziare chi, con il proprio sostegno e incoraggiamento, ha reso questo traguardo non solo possibile, ma anche significativo.
Vorrei iniziare esprimendo la mia gratitudine alla Prof.ssa Gilda Sandri, mia relatrice, la cui dedizione, professionalità e umanità sono state per me d'esempio.
Un sentito grazie va anche al mio correlatore, il Dott. Gabriele Amati, per avermi mostrato come affrontare questa professione con passione, sensibilità e competenza, e per il costante supporto e la fiducia riposta in me.
Ritengo doveroso ringraziare anche l'unità operativa di Reumatologia del policlinico di Modena, diretta alla Prof.ssa Dilia Giuggioli, per avermi accolto durante la frequenza in ambulatorio e nella fase di raccolta dati.
Infine, un pensiero di sincera gratitudine va alla mia famiglia, ai miei genitori e ai miei fratelli, per il prezioso sostegno e per la forza che mi hanno trasmesso nell'affrontare questo percorso.
Ringrazio infine i miei amici, che con affetto mi hanno accompagnato, donandomi la loro presenza e il loro supporto durante tutti questi anni.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Hackett S, Ogdie A, Coates LC. Psoriatic arthritis: prospects for the future. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;14:1759720X221086710.

2. Gialouri CG, Fragoulis GE. Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. Clin Rheumatol. 1 novembre 2021;40(11):4427–35.

3. Lembke S, Macfarlane GJ, Jones GT. The worldwide prevalence of psoriatic arthritis-a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Oxf Engl. 1 dicembre 2024;63(12):3211–20.

4. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. J Am Acad Dermatol. 1 gennaio 2021;84(1):92–101.

5. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 1 agosto 2018;48(1):28–34.

6. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. Best Pract Res Clin Rheumatol. 1 giugno 2021;35(2):101692.

7. Serban T, Tramontano G, Pendolino M, Roccatello D, Epis OM, Iannone F, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in Italy: insights from the multicentric MAPSI study. Front Med [Internet]. 6 gennaio 2025 [citato 21 agosto 2025];11. Disponibile su: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1484988/full

8. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. Int J Mol Sci. gennaio 2023;24(5):4901.

9. Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 1 giugno 2021;35(2):101694.

10. Li Q, Chandran V, Tsoi L, O'Rielly D, Nair RP, Gladman D, et al. Quantifying Differences in Heritability among Psoriatic Arthritis (PsA), Cutaneous Psoriasis (PsC) and Psoriasis vulgaris (PsV). Sci Rep. 18 marzo 2020;10(1):4925.

11. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. Am J Hum Genet. 3 dicembre 2015;97(6):816–36.

12. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. Arthritis Res Ther. 7 maggio 2015;17(1):115.

13. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. Nat Commun. 5 febbraio 2015;6(1):6046.

14. Deng M, Su Y, Wu R, Li S, Zhu Y, Tang G, et al. DNA methylation markers in peripheral blood for psoriatic arthritis. J Dermatol Sci. ottobre 2022;108(1):39–47.

15. Charras A, Garau J, Hofmann SR, Carlsson E, Cereda C, Russ S, et al. DNA Methylation Patterns in CD8+ T Cells Discern Psoriasis From Psoriatic Arthritis and Correlate With Cutaneous Disease Activity. Front Cell Dev Biol. 2021;9:746145.

16. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. F1000Research. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.

17. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1 maggio 1971;30(3):213–23.

18. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. Rheumatol Oxf Engl. marzo 2012;51(3):552–6.

19. Russolillo A, Iervolino S, Peluso R, Lupoli R, Di Minno A, Pappone N, et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. Rheumatology. 1 gennaio 2013;52(1):62–7.

20. Gazel U, Ayan G, Solmaz D, Akar S, Aydin SZ. The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. Rheumatol Oxf Engl. 1 ottobre 2020;59(10):2695–710.

21. Ladehesa-Pineda ML, Ortega-Castro R, Puche-Larrubia MÁ, Granados REM, Dougados M, Collantes-Estévez E, et al. Smoking and alcohol consumption are associated with peripheral musculoskeletal involvement in patients with spondyloarthritis (including psoriatic arthritis). Results from the ASAS-PerSpA study. Semin Arthritis Rheum. 1 febbraio 2023;58:152146.

22. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, Valeriano J, Kanik KS, Anderson BE, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. ottobre 1999;42(10):2055–9.

23. Lee BW, Moon SJ. Inflammatory Cytokines in Psoriatic Arthritis: Understanding Pathogenesis and Implications for Treatment. Int J Mol Sci. 19 luglio 2023;24(14):11662.

24. Saddala MS, Huang H. Identification of novel inhibitors for TNFα, TNFR1 and TNFα-TNFR1 complex using pharmacophore-based approaches. J Transl Med. 2 luglio 2019;17(1):215.

25. de Vries TJ, El Bakkali I, Kamradt T, Schett G, Jansen IDC, D'Amelio P. What Are the Peripheral Blood Determinants for Increased Osteoclast Formation in the Various Inflammatory Diseases Associated With Bone Loss? Front Immunol. 2019;10:505.

26. Maeda S, Hayami Y, Naniwa T, Ueda R. The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. Int J Rheumatol. 2012;2012:539683.

27. Tam HKJ, Robinson PC, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in Rheumatic Disease: Therapeutics Help to Elucidate Disease Mechanisms. Curr Rheumatol Rep. ottobre 2022;24(10):310–20.

28. Kharouf F, Gladman DD. Advances in the management of psoriatic arthritis in adults. 21 novembre 2024 [citato 18 agosto 2025]; Disponibile su: https://www.bmj.com/content/387/bmj-2024-081860

29. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 1 settembre 2009;68(9):1387–94.

30. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. [citato 22 agosto 2025]; Disponibile su: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24172

31. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 1 giugno 2021;35(2):101670.

32. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. Reumatologia. 30 giugno 2017;55(3):131–5.

33. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, et al. Challenge of Nail Psoriasis: An Update Review. Clin Rev Allergy Immunol. 1 dicembre 2021;61(3):377–402.

34. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. Wien Klin Wochenschr. 1 novembre 2016;128(21):791–5.

35. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1 ottobre 2018;48(2):263–73.

36. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. agosto 2006;54(8):2665–73.

37. Smerilli G, Di Matteo A, Cipolletta E, Grassi W, Filippucci E. Enthesitis in Psoriatic Arthritis, the Sonographic Perspective. Curr Rheumatol Rep. 24 agosto 2021;23(9):75.

38. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. maggio 2016;68(5):1060–71.

39. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. J Am Acad Dermatol. 1 gennaio 2021;84(1):92–101.

40. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. Semin Arthritis Rheum. 1 agosto 2021;51(4):880–7.

41. Charlton R, Green A, Shaddick G, Snowball J, Nightingale A, Tillett W, et al. Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 1 febbraio 2018;77(2):277–80.

42. Sandoval DC, Fernández-Ávila DG. Assessment tools in psoriatic arthritis: A review. Rev Colomb Reumatol Engl Ed. 1 luglio 2023;30:S75–86.

43. Clin Exp Rheumatol [Internet]. [citato 22 agosto 2025]. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. Disponibile su: https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9858

44. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). Arthritis Care Res. novembre 2011;63 Suppl 11:S47-58.

45. Leung YY, Ogdie A, Orbai AM, Tillett W, Coates LC, Strand V, et al. Classification and Outcome Measures for Psoriatic Arthritis. Front Med [Internet]. 6 settembre 2018 [citato 18 agosto 2025];5. Disponibile su: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2018.00246/full

46. Taylor WJ, Helliwell PS. Development of diagnostic criteria for psoriatic arthritis: Methods and process. Curr Rheumatol Rep. 1 luglio 2004;6(4):299–305.

47. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. agosto 2006;54(8):2665–73.

48. Umezawa Y. Psoriatic arthritis. J Dermatol. 2021;48(6):741–9.

49. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med. 1 febbraio 2017;17(1):65–70.

50. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 1 giugno 2015;74(6):1045–50.

51. Abji F, Pollock RA, Liang K, Chandran V, Gladman DD. Brief Report: CXCL10 Is a Possible Biomarker for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients With Psoriasis. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. dicembre 2016;68(12):2911–6.

52. Mathew AJ, Zhou AL, Østergaard M, Koppikar S. Imaging in the diagnosis and management of peripheral psoriatic arthritis: Update and recent advances. Best Pract Res Clin Rheumatol. 3 aprile 2025;102061.

53. Kharouf F, Gao S, Pereira D, Rosen CF, Cook RJ, Chandran V, et al. Tuft resorption in patients with psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1 giugno 2025;72:152701.

54. Østergaard M, McQUEEN F, Wiell C, Bird P, Bøyesen P, Ejbjerg B, et al. The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System (PsAMRIS): Definitions of Key Pathologies, Suggested MRI Sequences, and Preliminary Scoring System for PsA Hands. J Rheumatol. 1 agosto 2009;36(8):1816–24.

55. Krabbe S, Eshed I, Gandjbakhch F, Pedersen SJ, Bird P, Mathew AJ, et al. Development and Validation of an OMERACT MRI Whole-Body Score for Inflammation in Peripheral Joints and Entheses in Inflammatory Arthritis (MRI-WIPE). J Rheumatol. 1 settembre 2019;46(9):1215–21.

56. Mathew AJ, Krabbe S, Eshed I, Gandjbakhch F, Bird P, Pedersen SJ, et al. The OMERACT MRI in Enthesitis Initiative: Definitions of Key Pathologies, Suggested MRI Sequences, and a Novel Heel Enthesitis Scoring System. J Rheumatol. 1 settembre 2019;46(9):1232–8.

57. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ. Developing Ultrasound Measures for the Early Diagnosis of Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 1 novembre 2023;50(Suppl 2):51–2.

58. Zabotti A, Sakellariou G, Tinazzi I, Idolazzi L, Batticciotto A, Canzoni M, et al. Novel and reliable DACTylitis glObal Sonographic (DACTOS) score in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 1 agosto 2020;79(8):1037–43.

59. Naredo E, D'Agostino MA, Terslev L, Pineda C, Miguel MI, Blasi J, et al. Validation and incorporation of digital entheses into a preliminary GLobal OMERACT Ultrasound DActylitis Score (GLOUDAS) in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 1 agosto 2024;83(8):1060–71.

60. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. agosto 2022;18(8):465–79.

61. Queiro R, Pinto-Tasende JA, Montilla-Morales C. Navigating Psoriatic Arthritis: Treatment Pathways and Patient-Specific Strategies for Improved Outcomes. Drugs. luglio 2025;85(7):867–82.

62. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 1 giugno 2024;83(6):706–19.

63. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 1 giugno 2024;83(6):706–19.

64. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. luglio 2006;33(7):1422–30.

65. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. JAK inhibitor: Introduction. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2023;89(5):688–90.

66. Werner SG, Baraliakos X, Reckert S, Bohl-Bühler M, Laliberté MC, Girard T, et al. Treatment with Upadacitinib in Active Psoriatic Arthritis: Efficacy and Safety Data of the First 192 Patients from the UPJOINT Study, a Multicentre, Observational Study in Clinical Practice. Rheumatol Ther. 1 dicembre 2023;10(6):1503–18.

67. Luchetti Gentiloni MM, Paci V, Carletto A, Zabotti A, Ramonda R, Chimenti MS, et al. Upadacitinib effectiveness and factors associated with minimal disease activity achievement in patients with psoriatic arthritis: preliminary data of a real-life multicenter study. Arthritis Res Ther. 11 ottobre 2023;25(1):196.

68. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Bosch FV den, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. Ann Rheum Dis. 1 marzo 2021;80(3):312–20.

69. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. dicembre 2016;46(3):319–29.

70. Generali E, Sciré CA, Cantarini L, Selmi C. Sex Differences in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. Isr Med Assoc J IMAJ. 2016;18(3–4):203–8.

71. Strunz PP, Englbrecht M, Risser LM, Witte T, Froehlich M, Schmalzing M, et al. Drug survival superiority of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-17 inhibitors over Janus kinase inhibitors and interleukin-12/23 inhibitors in German psoriatic arthritis outpatients: retrospective analysis of the RHADAR database. Front Immunol [Internet]. 23 maggio 2024 [citato 14 settembre 2025];15. Disponibile su: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1395968/full

72. Braña I, Loredo M, Pardo E, Burger S, Fernández-Bretón E, Queiro R. Patients With Psoriatic Arthritis–Related Enthesitis and Persistence on Tofacitinib Under Real-World Conditions. J Rheumatol. 1 luglio 2024;51(7):682–6.

73. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 31 marzo 2021;384(13):1227–39.

74. Generali E, Sciré CA, Cantarini L, Selmi C. Sex Differences in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. Isr Med Assoc J IMAJ. 2016;18(3–4):203–8.

75. Hellamand P, Sande MGH van de, Ørnbjerg LM, Klausch T, Eklund KK, Relas H, et al. Sex Differences in the Effectiveness of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriatic Arthritis: Results From the European Spondyloarthritis Research Collaboration Network. Arthritis Rheumatol. 1 aprile 2024;76(4):587–98.

76. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis - Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [citato 22 settembre 2025]. Disponibile su: https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)19554-4/abstract

77. García-Dorta A, León-Suarez P, Peña S, Hernández-Díaz M, Rodríguez-Lozano C, González-Dávila E, et al. Association of Gender, Diagnosis, and Obesity With Retention Rate of Secukinumab in Spondyloarthropathies: Results Form a Multicenter Real-World Study. Front Med [Internet]. 13 gennaio 2022 [citato 11 settembre 2025];8. Disponibile su: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.815881/full

78. Chimenti MS, Fatica M, Fornaro M, Lopalco G, Corrado A, Rotondo C, et al. Effectiveness of ixekizumab over 24 months in different clinical scenarios in psoriatic arthritis: results from the Gruppo Italiano Studio Early Arthritis multicentric prospective registry. Clin Exp Rheumatol. novembre 2024;42(11):2221–8.

79. Bellis E, Ruscitti P, Donzella D, Crepaldi G, Data V, Gammino M, et al. Retention Rate of Ixekizumab in Psoriatic Arthritis: A Real-World Study. J Pers Med. 3 luglio 2024;14(7):716.

80. Patients With Psoriatic Arthritis–Related Enthesitis and Persistence on Tofacitinib Under Real-World Conditions | The Journal of Rheumatology [Internet]. [citato 12 settembre 2025]. Disponibile su: https://www.jrheum.org/content/51/7/682

81. Eder L, Gladman DD, Mease P, Pollock RA, Luna R, Aydin SZ, et al. Sex differences in the efficacy, safety and persistence of patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib: a post-hoc analysis of phase 3 trials and long-term extension. RMD Open [Internet]. 23 marzo 2023 [citato 12 settembre 2025];9(1). Disponibile su: https://rmdopen.bmj.com/content/9/1/e002718

82. Vegas LP, Penso L, Sbidian E, Claudepierre P. Influence of sex on the persistence of different classes of targeted therapies for psoriatic arthritis: a cohort study of 14 778 patients from the French health insurance database (SNDS). RMD Open [Internet]. 19 dicembre 2023 [citato 12 settembre 2025];9(4). Disponibile su: https://rmdopen.bmj.com/content/9/4/e003570

83. Jensen KY, Grøn KL, Hetland ML, Glintborg B. Effectiveness of ixekizumab in 709 real-world patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. RMD Open. 22 luglio 2025;11(3):e005806.

84. Lopalco G, Celletti E, Morrone M, Atzeni F, Limonta M, Rossini M, et al. Targeting axial and peripheral psoriatic arthritis: a retrospective observational study on the clinical relevance of upadacitinib. Rheumatology. 4 agosto 2025;keaf411.

85. Ferrito M, Cincinelli G, Manara M, Di Taranto R, Favalli EG, Caporali R. Retention rate of tumor necrosis factor inhibitors, anti-interleukin 17, and anti-interleukin 12/23 drugs in a single-center cohort of psoriatic arthritis patients. Reumatismo. 17 luglio 2023;75(2).

86. Gentileschi S, Cannistrà C, Gaggiano C, Damiani A, Carli L, Benucci M, et al. Secukinumab for the Treatment of Axial Spondyloarthritis: Long-Term Real-Life Data from Five Italian Referral Centers. J Pers Med. novembre 2024;14(11):1105.

87. Bellis E, Ruscitti P, Donzella D, Crepaldi G, Data V, Gammino M, et al. Retention Rate of Ixekizumab in Psoriatic Arthritis: A Real-World Study. J Pers Med. luglio 2024;14(7):716.

88. Clin Exp Rheumatol [Internet]. [citato 12 settembre 2025]. The assessment of the drug retention rate of secukinumab in patients with psoriatic arthritis in a real-life multicentre cohort. Disponibile su: https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=19537

89. Lorenzin M, Ortolan A, Cozzi G, Calligaro A, Favaro M, Del Ross T, et al. Predictive factors for switching in patients with psoriatic arthritis undergoing anti-TNFα, anti-IL12/23, or anti-IL17 drugs: a 15-year monocentric real-life study. Clin Rheumatol. 1 novembre 2021;40(11):4569–80.

90. Ramonda R, Lorenzin M, Chimenti MS, Atzeni F, Semeraro A, D'Angelo S, et al. Four-year effectiveness, safety and drug retention rate of secukinumab in psoriatic arthritis: a real-life Italian multicenter cohort. Arthritis Res Ther. 28 settembre 2024;26(1):172.