
GRAVIDANZA E PATTERN PRESCRITTIVI NELLA PSORIASI E ARTRITE REUMATOIDE

Valeria Belleudi, Francesca R. Poggi, Alessandro C. Rosa, Ursula Kirchmayer, Marina Davoli, Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia, SSR Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma, Italia
Serena Perna - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma, Italia
Luigi Naldi - Dipartimento di Dermatologia, AULSS 8 Berica, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italia
Renata Bortolus - Servizio Promozione della Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italia

DOMANDA

In Lazio quale impatto ha avuto la gravidanza sulle terapie farmacologiche per terapie croniche in patologie autoimmuni?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi e l'artrite reumatoide sono patologie autoimmuni a eziologia sconosciuta verosimilmente con origine multifattoriale; possono contribuire fattori genetici, immunitari ed ambientali. Le prevalenze a livello globale variano tra il 2-3% e lo 0,5-1%, rispettivamente [1-3]. La percentuale di pazienti di genere femminile è pari al 50% nella psoriasi e raggiunge il 70% nell'artrite reumatoide, e in molti casi la diagnosi avviene in età fertile. Non c'è consenso riguardo a quale effetto può avere la gravidanza sul decorso di queste patologie: in alcuni casi si è osservato un peggioramento della condizione, mentre in altri le patologie sono rimaste stabili o hanno avuto un miglioramento [4-5]. È stato ipotizzato che il processo infiammatorio, caratteristico delle due patologie, possa incidere sul decorso della gravidanza, richiamando l'attenzione sul difficile bilancio tra efficacia e sicurezza dei trattamenti farmacologici da prescrivere durante questo periodo. Infatti, in questi due ambiti, la complessità terapeutica è elevata poiché, oltre a disporre di trattamenti sistemici standard altamente controindicati in gravidanza (metotrexato, leflunomide, acitretina), un'alternativa terapeutica è rappresentata dall'uso dei biologici, per i quali si hanno a disposizione pochi dati riguardo agli effetti di un'esposizione in gravidanza [6]. Inoltre, per entrambe le patologie sono disponibili ulteriori opzioni terapeutiche che dovrebbero risultare più sicure, ma meno efficaci, come ad esempio i topici per la psoriasi e i cortisonici per l'artrite reumatoide. Le linee guida disponibili, EULAR e BSR, prendono in considerazione la possibilità di continuare a trattare le pazienti in gravidanza con anti TNF alfa in caso di necessità [7]. In questo contesto i medici prescrittori e i pazienti non hanno molte informazioni a supporto di una scelta o dell'altra che possono aiutarli nella gestione delle malattie durante la gravidanza. Molto spesso l'interruzione del trattamento sembra essere la

scelta più sicura senza tener presente, però, che il mancato controllo della malattia potrebbe esporre la paziente a recidive e il feto a esiti sconosciuti.

Lo scopo del nostro studio è di indagare, in un contesto reale, la qualità delle cure attualmente offerta alle donne con psoriasi e artrite reumatoide in termini di utilizzo e sospensione di diversi trattamenti prima e durante la gravidanza.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere l'offerta di trattamenti farmacologici prima e durante la gravidanza in pazienti con artrite reumatoide e psoriasi nel Lazio sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative negli anni 2009-2016. Tali banche dati contengono, per i pazienti residenti, le dispensazioni di farmaci rimborsate dall'SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia, le diagnosi per pronto soccorso. Inoltre, attraverso il flusso dei Certificati di assistenza al parto (CeDAP) è stato possibile identificare i nati negli ospedali del Lazio e il codice identificativo anonimo della madre.

A partire dai dati del CeDAP sono stati identificati 366.908 bambini nati tra il 2009 e il 2016 da madri residenti nel Lazio e con età compresa tra i 18 e i 45 al momento del parto (90,6% dei nati nel periodo in studio). Tra questi, sono stati individuati i nati da donne affette da psoriasi o da artrite reumatoide attraverso il linkage con le due coorti di patologia relative agli anni 2007-2016 (3.499 e 1.183 rispettivamente). Le due coorti erano state precedentemente identificate attraverso la ricerca di specifici codici di esenzione o diagnosi nei database amministrativi disponibili.

A partire dalla data di inizio gravidanza (DUM), calcolata sulla base dell'informazione sull'età gestazionale al momento del parto, è stato possibile identificare i due trimestri pre-gravidanza e i tre trimestri di gravidanza.

La coorte è stata ristretta alle sole donne assistite dall'SSN che nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza avessero avuto almeno una prescrizione di antipsoriasici (n=525) o antireumatici (n=293) a seconda della patologia in esame.

Per ogni patologia sono stati considerati tre differenti gruppi di trattamento: biologici, sintetici e topici per la psoriasi e biologici, sintetici e sintomatici per l'artrite reumatoide. Per ogni trimestre le donne sono state classificate sulla base del trattamento identificato (almeno una prescrizione); quando una donna riceveva più prescrizioni di differenti gruppi di trattamento nello stesso trimestre la classificazione seguiva il seguente ordine di priorità: biologici, sistemici, altro.

In generale, le caratteristiche cliniche e socio-demografiche al parto non erano differenti nei due setting clinici considerati, ad eccezione dell'età per la quale si è osservata una percentuale di pazienti sopra i 35 anni pari al 37,7% nel gruppo con

psoriasi rispetto al 51,2% in quello con artrite reumatoide. Inoltre nella coorte con artrite reumatoide si è registrata una percentuale leggermente più alta di donne con parti pregressi e di nati pretermine, anche se le differenze non raggiungono la significatività statistica (**Tabella 1**).

Tabella 1**Caratteristiche socio-demografiche e cliniche delle donne al parto**

	Psoriasi		Artrite Reumatoide	
	n	%	n	%
Età al parto				
≤ 24	27	5,1	7	2,4
25-29	97	18,5	49	16,7
30-34	203	38,7	87	29,7
35-39	153	29,1	104	35,5
≥ 40	45	8,6	46	15,7
Nazionalità				
Italiana	476	90,7	266	90,8
Altro	49	9,3	27	9,2
Livello d'istruzione				
Nessuno o elementare (≤ 5 anni)	40	7,6	27	9,2
Secondaria inferiore (8 anni)	132	25,1	58	19,9
Secondaria superiore (12-13 anni)	248	47,2	138	47,3
Laurea (> 13 anni)	105	20,0	69	23,6
Età gestazionale				
Pretermine (< 37 settimane)	49	9,3	37	12,6
A termine (≥ 37 settimane)	476	90,7	256	87,4
Parità				
1	509	96,9	286	97,6
2	16	3,1	7	2,4
Parti precedenti				
Si	258	49,1	157	53,6
No	267	50,9	136	46,4

*L'età è risultata l'unica caratteristica con una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi (chi-squared test <0,05)

Il pattern di utilizzo dei farmaci prima e durante la gravidanza mostra per entrambe le patologie l'abbandono del trattamento in gravidanza per tutte le categorie di farmaci considerate (Tabella 2).

Tabella 2

Pattern di utilizzo prima e durante la gravidanza nelle due coorti di donne con psoriasi e artrite reumatoide

	Secondo trimestre pre-gravidanza		Primo trimestre pre-gravidanza		Primo trimestre di gravidanza		Secondo trimestre di gravidanza		Terzo trimestre di gravidanza	
Anti psoriasici	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Biologici	55	10,5	44	8,4	21	4,0	2	0,4	0	0,0
Sistemici	38	7,2	31	5,9	24	4,6	12	2,3	13	2,5
Topici	268	51,1	273	52,0	81	15,4	49	9,3	49	9,4
Nessun trattamento	164	31,2	177	33,7	399	76,0	462	88,0	458	88,1
Totale parti	525		525		525		525		520*	

Anti reumatici										
Biologici	59	20,1	53	18,1	38	13,0	2	0,7	5	1,7
Sistemici	77	26,3	56	19,1	38	13,0	36	12,3	30	10,3
Sintomatici	109	37,2	115	39,2	108	36,9	83	28,3	81	27,7
Nessun trattamento	48	16,4	69	23,6	109	37,1	172	58,7	176	60,3
Totale parti	293		293		293		293		292*	

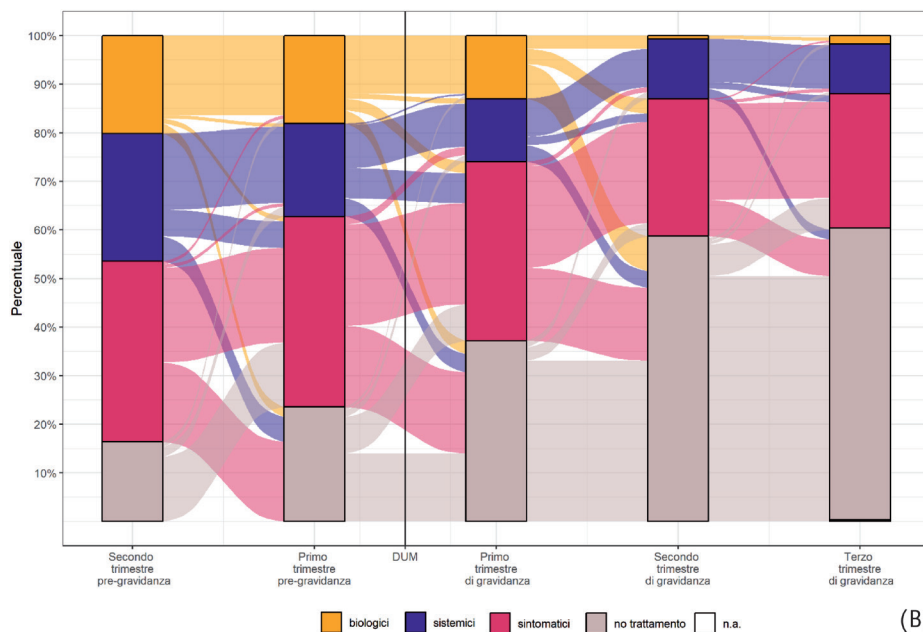
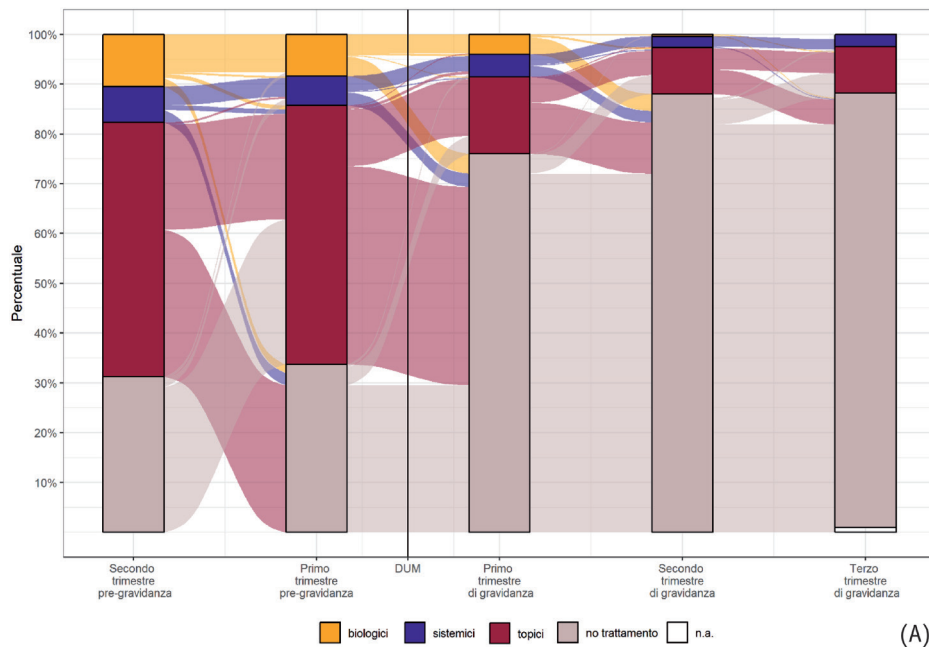
* Sono stati esclusi i parti con età gestazionale minore di 7 mesi: 5 per la coorte con psoriasi e 1 per la coorte con artrite reumatoide.

In particolare, nella psoriasi il tasso di non trattamento risulta stabile nei due trimestri pre-gravidanza (31,2% e 33,7%, rispettivamente) ed incrementa nel corso della gravidanza raggiungendo l'88,1% nel terzo trimestre; mentre per l'artrite reumatoide il fenomeno persiste ma è più contenuto passando da un tasso di non trattamento del 16,4% pre-gravidanza al 60,3% nel terzo trimestre. In particolare, in quest'ultimo setting clinico c'è già un aumento del tasso di abbandono dal secondo al primo trimestre pre-gravidanza che sembrerebbe supportare l'ipotesi di una maggiore pianificazione dell'evento.

La discontinuazione delle terapie sembra essere un fenomeno che riguarda non solo i farmaci sistemici e biologici ma anche le terapie topiche e sintomatiche mentre lo switch tra gruppi di farmaci è poco frequente (Figura 1A-B).

Figura 1

Discontinuità dei trattamenti in percentuale nelle donne con psoriasi (A) e artrite reumatoide (B)



Infine, un focus specifico sul numero di prescrizioni per principio attivo per mese mostra che i farmaci ad alto rischio teratogeno, come il metotrexato, la leflunomide e l'acitretina, presentano un non utilizzo o un'immediata interruzione del trattamento non appena la gravidanza diventa evidente. Tale analisi mostra inoltre un utilizzo stabile dei cortisonici pre e durante la gravidanza

RISPOSTA

La gravidanza ha influenzato significativamente i pattern prescrittivi dei trattamenti farmacologici delle terapie autoimmuni in Lazio. L'abbandono delle terapie ha riguardato sia i farmaci sistemici che i farmaci biologici, sia nelle pazienti con psoriasi che in quelle con artrite reumatoide. In questo ultimo setting clinico l'uso dei corticosteroidi si è mostrato persistente nel corso della gravidanza.

Lo studio è stato cofinanziato dal Ministero della Salute: "PSOoriasis in the MOther with Treatment and Health Endpoints Risk: PSO-MOTHER project".

Riferimenti bibliografici

1. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 7, pp. 385–422, 2012.
2. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*, vol. 176, no. 3, pp. 650–658, 2017
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 4 (3) (2005), pp. 130-136
4. Gottlieb AB, Caitriona Ryan, MD, and Jenny E. Murase, MD. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Jul; 5(3): 141–150.
5. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2016; 8: 23–36.
6. Ponticelli C1, Moroni G2. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018 Dec 15;7(12). pii: E552. doi: 10.3390/jcm7120552.
7. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding - Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55(9):1693-7.