

SICUREZZA DEI TRATTAMENTI DISPONIBILI PER LA SPONDILOARTRITE

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

Con il termine di spondiloartrite (SpA) vengono definite un ampio ed eterogeneo gruppo di malattie infiammatorie croniche con meccanismi patogenetici e caratteristiche cliniche simili tra cui spondilite anchilosante (AS), artrite psoriasica (PsA), artrite reattiva (ReA), artrite correlata a malattia infiammatoria intestinale (IBP), forma ad esordio giovanile e forme che non soddisfano alcun criterio definito e si classificano come SpA indifferenziata (uSpA). Le caratteristiche cliniche comuni comprendono il mal di schiena di origine infiammatoria (IBP), l'oligoartrite periferica asimmetrica, l'entesite e altre manifestazioni extra-articolari come uveite anteriore, psoriasi e IBD [1-3]. In base ai criteri elaborati dalla Società internazionale di SpA (ASAS), i pazienti affetti da SpA possono essere classificati in due gruppi: SpA assiale (axSpA), con coinvolgimento predominante di articolazioni spinali e/o sacro-iliache e SpA periferica (pSpA), con coinvolgimento di articolazioni periferiche come l'artrite e/o l'entesite e/o la dattilite [4-6]. La forma periferica include IBD, ReA, uSpA e PsA. Tuttavia, all'esordio della PsA, i criteri di classificazione dell'artrite psoriasica (CASPAR) [7-9] sono più validi rispetto a quelli di ASAS [10]. L'approccio al trattamento della SpA deve essere pianificato in base alle raccomandazioni proposte da organismi internazionali come la European League Against Rheumatism (EULAR), l'ASAS e il Gruppo per la ricerca e la valutazione della psoriasi e della PsA (GRAPPA) [11-18].

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE PER IL TRATTAMENTO DI axSpA

La terapia di prima linea per i pazienti axSpA con dolore e rigidità prevede l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o inibitori selettivi della COX-2 (COXIB). Non ci sono prove a sostegno dell'efficacia di farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), tra cui la sulfasalazina (SSZ) e il metotrexato (MTX), per il trattamento della malattia assiale, la SSZ può essere considerato in pazienti con artrite periferica. Nei pazienti con malattia ad attività elevata e persistente nonostante il trattamento con FANS, sono raccomandati DMARD biologici. La pratica corrente è di iniziare con un agente anti-TNF [18] ma non vi è evidenza di un'efficacia differenziale tra i vari inibitori del TNF sulle manifestazioni assiali e periferiche. Se la terapia anti-TNF fallisce, si deve passare a un altro agente anti-TNF o alla terapia con inibitore di IL-17 [18].

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE PER pSpA, IN PARTICOLARE PER PsA

Le ultime raccomandazioni EULAR per la terapia farmacologica di PsA comprendono 5 principi generali e 10 raccomandazioni relative ai FANS, DMARD sintetici convenzionali (csDMARD), DMARD sintetici mirati (tsDMARD) e DMARD biologici (bDMARD) inclusi inibitori del TNF originator o biosimilari, anti-IL 12/23 e agenti anti-IL-17 [14]. Le raccomandazioni GRAPPA considerano sia le manifestazioni dermatologiche che muscoloscheletriche e sono organizzate in 6 domini (artrite periferica, malattia assiale, entesite, dattilite e coinvolgimento della pelle e delle unghie) in base al coinvolgimento predominante [15]. MTX è il primo csDMARD raccomandato da EULAR in pazienti affetti da artrite periferica. L'uso di SSZ, leflunomide (LEF) e ciclosporina (CSA) sono considerati solo quando MTX è controindicato o ha fallito. D'altra parte, GRAPPA raccomanda MTX, SSZ o LEF come primo csDMARD senza una chiara preferenza. Secondo le raccomandazioni EULAR deve essere utilizzato un bDMARD, di solito un inibitore del TNF, nei pazienti con artrite periferica e una risposta inadeguata ad almeno un csDMARD. Se gli inibitori del TNF non sono appropriati, possono essere presi in considerazione i farmaci che agiscono su IL12/23 o su IL17. Infine, nei pazienti in cui i bDMARD non sono appropriati, possono essere utilizzati tsDMARDs, come ad esempio l'inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE4) apremilast (APR). Al contrario, gli esperti GRAPPA collocano inibitori del TNF, altri bDMARD e inibitori della PDE4 insieme come prima scelta nei pazienti con PsA con una risposta inadeguata ad almeno un csDMARD. Sia GRAPPA che EULAR suggeriscono un utilizzo precoce del bDMARD in pazienti con entesite e/o dattilite attiva e una risposta insufficiente ai FANS o alle iniezioni locali di glucocorticoidi. Un approccio simile è suggerito per i pazienti con malattia prevalentemente assiale e risposta insufficiente ai FANS. I dati di sicurezza riportati nelle principali sperimentazioni cliniche sono riepilogati nella tabella 1.

TABELLA 1. NUMERO DI EVENTI AVVERSI (AEs) E AE GRAVI IN STUDI CLINICI SELEZIONATI SULLA SPONDILOARTRITE

PRIMO AUTORE ANNO	FARMACO	PAZIENTI TRATTATI	TUTTE AEs (%)	AEs gravi (%)	DURATA DELLO STUDIO	EVENTI AVVERSI CHE SI VERIFICANO IN ≥ 5% (ELENCATI PER FREQUENZA)
SPONDILITE ANCHILOSANTE						
Dougados, 1999	NSAIDs	352	42.0	N.R.	52SETTIMANE	DISTURBI INTESTINALI, DEL SISTEMA NERVOSO, DELLA PELLE
Dougados, 1995	SSZ	179*	60.0	N.R.	6MESI	ERUZIONI CUTANEE
Van der Heijde, 2005	IFX	202	82.2	3.5	24SETTIMANE	URTI, REAZIONE NEL SITO DI INFUSIONE, FARINGITE, AUMENTO DELLE AST E ALT, CEFALEA, RINITE, DIARREA, AFFATICAMENTO
Davis, 2003	ETN	138	N.R.	6.5	24SETTIMANE	ISR, LIVIDI AL SITO DI INIEZIONE, URTI, CEFALEA, LESIONI ACCIDENTALI, DIARREA, RASH, RINITE, DOLORE ADDOMINALE, VERTIGINI
Van der Heijde, 2006	ADA	208	75.0	2.9	24SETTIMANE	RINOFARINGITI, ISR, CEFALEA
Inman, 2008	GOL	278	79.9	4.7	24SETTIMANE	RINOFARINGITI, URTI, AFFATICAMENTO, ISR, ARTRALGIA, CEFALEA, AUMENTO DELLE AST E ALT, TOSSE, DIARREA, NAUSEA, DOLORE FARINGOLARINGEO

Landewe, 2014	CZP	111**	76.6	3.6	24SETTIMANE	RINOFARINGITI, ISR, URTI, CEFALEA, AUMENTO FOSFOCHINASI
Baeten, 2014	SEC	211	82.9	3.4	52SETTIMANE	RINOFARINGITI, URTI, CEFALEA, DIARREA
SpA ASSIALE NON RADIOGRAFICO						
Dougados, 2014	ETN	111	56.8	1.8	12SETTIMANE	INFEZIONE
Sieper, 2013	ADA	95	57.9	3.2	12SETTIMANE	INFEZIONE
Sieper, 2015	GOL	97	41.2	1.0	16SETTIMANE	AEs DELLA PELLE (PRURITO, ERUZIONE CUTANEA, ALOPECIA, DERMATITE)
ARTRITE PSORIASICA						
Kingsley, 2012	MTX	109	N.R.	N.R.	6 MESI	NAUSEA E VOMITO, URTI, DOLORI ADDOMINALI
Kaltwasser, 200	LEF	96	63.5	13.5	24SETTIMANE	DIARREA, SINDROME INFLUENZALE, AUMENTO DELL'ALT, CEFALEA, NAUSEA, ERUZIONE CUTANEA, DISORDINE, PRURITO, DOLORE GASTROINTESTINALE, STANCHEZZA, ALTRI DISTURBI DELLA PELLE
Fraser, 2005	CSA	38	N.R.	11.0	48SETTIMANE	NAUSEA, CEFALEA, BRUCIORE, PARESTESIA, CRAMPI MUSCOLARI, IPERTRICOSI
Kavanaugh,2014	APR	168	61.3	5.4	24SETTIMANE	DIARREA, NAUSEA, CEFALEA, AUMENTO ALT
Antoni,2005	IFX	150	67.0	9.0	24SETTIMANE	URT, REAZIONE AL SITO DI INFUSIONE, CEFALEA, AUMENTO ALT, FARINGITI, SINUSITI
Mease, 2005	ADA	151	N.R.	3.3	12SETTIMANE	URT, NASOFARINGITI, ISR, CEFALEA, IPERTENSIONE
Kavanaugh,2009	GOL	146	68.0	2.0	24SETTIMANE	AUMENTO ALT,URT,NASOFARINGITI, CEFALEA
Mease,2004	ETN	101	N.R.	4.0	24SETTIMANE	ISR, URTI, IS ECCHIMOSI, LESIONE ACCIDENTALE, CEFALEA, SINUSITE, UTI, RASH
Mease, 2014	CZP	138	68.1	5.8	24SETTIMANE	NASOFARINGITI, URTI, DIARREA
McInnes, 2013	UST	205	40.0	2.0	16SETTIMANE	
McInnes, 2015	SEC	100	56.0	5.0	16SETTIMANE	NASOFARINGITI

DA, adalimumab; ALT, alanina aminotransferasi; APR, apremilast; AST, aspartato aminotransferasi; CSA, ciclosporina A; CZP, certolizumab pegol; ETN, etanercept; GOL, golimumab; IFX, infliximab; ISR, reazione al sito di iniezione; LEF, leflunomide; MTX, metotrexato; FANS, farmaci anti-infiammatori non steroidei; SEC, secukinumab; SSZ, sulfasalazina; URTI, infezione del tratto respiratorio superiore; UST, ustekinumab * Classificato secondo i criteri del gruppo di studio Spondylarthropathy European (ESSG); ** popolazione mista spondilite anchilosante / AxSpA non radiografica

FANS E COXIB

Una recente revisione di studi randomizzati controllati (RCT) ha studiato le differenze riguardanti la sicurezza dei FANS quando usate per axSpA per un periodo di 12 settimane [19]. Lo studio ha concluso che tutti i FANS analizzati (inclusi i COXIB) non danno maggiori effetti avversi rispetto al placebo nell'arco di 12 settimane. Nel 2012, Poddubnyy e Van der Heijde hanno condotto uno studio che confermava che gli eventi avversi più comuni correlati alla terapia con FANS in SpA erano gastrointestinali e cardiovascolari [20]. Tre studi che hanno confrontato COXIB con FANS non selettivi hanno mostrato un più alto tasso di gravi eventi gastrointestinali (ulcere gastriche o duodenali sintomatiche e complicanze correlate) per FANS non selettivi [21-23]. In una meta-analisi, sono stati evidenziati aumentato rischio di effetti cardiovascolari e gastrointestinale in pazienti che assumevano FANS ad eccezione del naprossene che non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari [24]. Tuttavia, il rischio relativo di eventi avversi cardiovascolari o gastrointestinali è stato inferiore nei pazienti giovani e in quelli senza noti fattori di rischio cardiovascolari o

gastrointestinali che rappresentano la stragrande maggioranza dei pazienti di SpA [25]. In uno studio di coorte basato sulla popolazione svedese su 21.872 pazienti con AS o SpA, non sono state riscontrate differenze nei rischi cardiovascolari gravi, gastrointestinali o renali tra i 3 gruppi studiati che assumevano rispettivamente etoricoxib, celecoxib e FANS non selettivi [26].

GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi sistemici non sono raccomandati in axSpA secondo le raccomandazioni ASAS/EULAR [18] e possono essere usate con cautela alla dose efficace più bassa in PsA secondo le raccomandazioni EULAR [14]. Tuttavia, nonostante non vi siano prove di RCT, i glucocorticoidi sistemici sono comunemente usati per trattare i pazienti con PsA che sono scarsamente sensibili ai FANS o ai DMARD [12, 27]. Secondo le raccomandazioni internazionali [14, 15, 18], le iniezioni intra-articolari e locali di glucocorticoidi devono essere utilizzate per trattare l'artrite, la dattilite e l'entesite periferiche in PsA e SpA. Gli effetti collaterali locali delle iniezioni intra-articolari di glucocorticoidi provocano calcificazioni intra-articolari e periarticolari, atrofia cutanea o depigmentazione, necrosi vascolare, rapida distruzione della testa del femore, sinovite acuta, artropatia di Charcot, tendinopatia, sindrome di Nicolau e dislocazione articolare [28]. Nella pratica clinica, i rischi delle iniezioni di glucocorticoidi sono principalmente legati al disagio della procedura, al dolore post-iniezione e all'arrossamento [29]. L'evento avverso più temuto è l'artrite settica che si stima si verifichi in circa 1 su 10.000 iniezioni. In uno studio francese, 15 casi di sepsi si sono verificati dopo 1.160.000 iniezioni locali di glucocorticoidi, ma 9 di questi erano correlati all'uso di glucocorticoidi non confezionati in una siringa sterile [30].

csDMARDs

METOTREXATO (MTX)

MTX è generalmente utilizzato in una singola dose parenterale settimanale (per via intramuscolare o sottocutanea) o orale, che varia da 7.5 a 25 mg. La tossicità è principalmente caratterizzata da nausea, vomito, diarrea, affaticamento, stomatite, cefalea, alopecia, brividi e febbre, fotosensibilità, vertigini, polmonite interstiziale, anemia, leucopenia, trombocitopenia e aumento del test di funzionalità epatica (LFT) [33]. I principali eventi avversi includono difetti alla nascita, tossicità del midollo osseo, epatotossicità e fibrosi polmonare. L'integrazione di folati a basso dosaggio può ridurre gli effetti ematologici, epatici e gastrointestinali senza diminuire l'efficacia [34]. Molti studi hanno suggerito che la tossicità epatica potrebbe essere più rilevante in PsA che in RA. Una meta-analisi che ha valutato biopsie epatiche seriali ha rilevato

tassi più elevati di fibrosi nei pazienti affetti da psoriasi rispetto alla RA, in parte correlati all'uso di alcol [35]. Il MTX viene eliminato principalmente attraverso escrezione renale e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale. Il MTX è assolutamente controindicato durante la gravidanza o l'allattamento e in pazienti con cirrosi, leucopenia, anemia o trombocitopenia, e deve essere sospeso 3 mesi prima del concepimento a causa della comprovata teratogenicità [36]. Una revisione sistematica sulla sicurezza a lungo termine della monoterapia con MTX in RA ha rilevato che il tasso di interruzione della tossicità nei gruppi MTX variava dal 10 al 37% e gli eventi avversi più comuni erano disturbi gastrointestinali e LFT [37]. Inoltre, MTX ha mostrato una ridotta incidenza di mortalità per problemi cardiovascolari rispetto ai pazienti con AR trattati con altri csDMARD [38] e una incidenza di neoplasie paragonabile agli altri csDMARD [39].

SULFASALAZINA (SSZ)

SSZ è usato per trattare IBD, PsA e SpA con coinvolgimento periferico. Gli effetti avversi si verificano in molti pazienti, ma sono lievi e includono effetti collaterali gastrointestinali (nausea, pirosi, vomito, diarrea, anoressia e aumento della LFT), cefalea, prurito, orticaria, malessere, febbre, oligospermia reversibile ed eruzione cutanea. Eventi avversi gravi - tra cui neutropenia, anemia aplastica, agranulocitosi ed emolisi - sono rari [32]. Secondo le raccomandazioni EULAR, SSZ è compatibile con la gravidanza e l'allattamento [36].

LEFLUNOMIDE (LEF)

L'efficacia e la sicurezza di LEF sono stati valutati da diversi studi che hanno riportato che gli effetti indesiderati più comuni causati da LEF sono gastrointestinali (diarrea, dispepsia, dolore addominale, nausea, aumento della LFT), ma includono anche ipertensione, alopecia reversibile, prurito, capogiri, cefalea, leucopenia, aumento del rischio di infezione e teratogenicità [40]. La lesione epatica si manifesta principalmente entro i primi 6 mesi di terapia e in pazienti con molteplici fattori di rischio di epatotossicità [33]. Il farmaco deve essere evitato in gravidanza e in donne che allattano e una procedura di wash-out dovrebbe essere completata prima del concepimento [36].

CICLOSPORINA (CSA)

Gli effetti collaterali più frequenti del CSA sono la nefrotossicità e l'ipertensione. I pazienti trattati ininterrottamente per più di 2 anni hanno un rischio più elevato di sviluppare lesioni renali irreversibili; per il

trattamento a breve termine il danno renale è generalmente reversibile. L'incidenza di ipertensione arteriosa di nuova insorgenza varia da 0 a 57% in molti studi ed è più comune nei pazienti anziani. L'innalzamento dei trigliceridi sierici e l'ipercolesterolemia si verificano nel 15% dei pazienti. Cefalea, parestesia, tremore, affaticamento e disturbi del sonno possono svilupparsi fino al 40% dei pazienti. L'ipertricosi può verificarsi fino al 60% dei pazienti. Altri effetti collaterali sono ipertrofia gengivale, astenia, tosse, rinite, dolore addominale, nausea, iperuricemia, ipomagnesiemia e rari effetti collaterali psichiatrici [33, 41]. L'aggiunta di CSA a ETN in pazienti con PsA con malattia cutanea incontrollata è risultata un'opzione terapeutica sicura ed efficace [42], sebbene non attualmente raccomandata da EULAR [14]. Inoltre, è stato dimostrato che la CSA sopprime la replicazione dell'HCV sia in vitro che in vivo e può essere somministrato in modo sicuro in pazienti HCV positivi [41]. Il rischio di malattie neoplastiche, in particolare il cancro della pelle, in pazienti con PsA e psoriasi che assumono CSA, è stato considerato correlato alla terapia con psoraleni (P) e ultravioletti A (UVA) [33,39]. Non ci sono prove che la CSA predisponga a neoplasie solide; ampi studi controllati hanno persino suggerito un'azione immunoprotettiva del CSA con un rischio ridotto di tumore al seno e al colon [41, 43]. La CSA può essere continuata per tutta la gravidanza alla dose efficace più bassa, è compatibile e dovrebbe essere preso in considerazione per la continuazione durante l'allattamento, se il neonato non presenta controindicazioni [36].

tsDMARD

APREMILAST (APR)

APR è un inibitore orale PDE4 approvato per il trattamento di PsA e psoriasi. Gli effetti indesiderati più comuni sono diarrea, nausea, infezioni del tratto respiratorio superiore, infestazione e disturbi del sistema nervoso [44,45]. Un nuovo importante alert riguardante il comportamento suicidario è arrivato dall'Agenzia Europea dei Medicinali nell'ottobre 2016. Sebbene gli eventi e la depressione legati al comportamento suicidario siano più comuni nei pazienti con psoriasi e PsA rispetto alla popolazione generale, le evidenze provenienti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing suggeriscono un'associazione causale tra ideazione suicidaria e uso di APR [46]. Pertanto, i rischi e i benefici dell'inizio o del proseguimento del trattamento con APR devono essere attentamente valutati se i pazienti presentano sintomi psichiatrici pregressi o in corso. Ci sono dati limitati sull'uso di APR nelle donne in gravidanza e che allattano; di conseguenza l'APR è attualmente controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

bDMARD

INIBITORI DI TNF

I dati sulla sicurezza degli inibitori di TNF in PsA e AS provengono da RCTs, meta-analisi e registri. È stata recentemente pubblicata una revisione sistematica focalizzata sull'efficacia a breve termine e sulla sicurezza di infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA) e golimumab (GOL) in pazienti con AS [47]. Questo studio ha riscontrato un aumento del rischio di abbandono della terapia a causa di eventi avversi nel gruppo anti-TNF rispetto al placebo senza alcun ulteriore rischio di eventi avversi gravi [47]. Lo sviluppo di tumori maligni correlati al trattamento anti-TNF è un argomento discusso. In uno studio sui dati dei registri ARTIS e DANBIO, il trattamento anti-TNF non era associato ad un aumentato rischio di cancro e i risultati erano comparabili per AS e PSA se analizzati separatamente [48]. Dati simili sono stati trovati in una rassegna di revisioni sistematiche e meta-analisi che hanno valutato il rischio di malignità di farmaci anti-TNF [49]. La terapia di inibizione del TNF è associata ad un aumentato rischio di riattivazione della tubercolosi (TB) poiché il TNF è un attore chiave nella risposta immunitaria. Molti studi hanno mostrato un aumento del rischio di sviluppare TB in pazienti trattati con IFX o ADA rispetto all'ETN. In una recente revisione è stato valutato il rischio di tubercolosi dopo terapia con inibitori del TNF in pazienti con AR, AS e PSA trattati con IFX, ADA ed ETN [50]. I dati dei registri nazionali e della sorveglianza post-marketing hanno mostrato un aumento del rischio di TBI nei pazienti che hanno ricevuto uno dei 3 inibitori del TNF, con un rischio 3-4 volte più elevato associato a IFX e ADA rispetto all'ETN. Lo screening pre-trattamento richiede una dettagliata anamnesi clinica, test di rilascio dell'interferone gamma (IGRA) e/o test cutaneo alla tubercolina e radiografia del torace. In caso di sospetta infezione da TB latente, una terapia profilattica con isoniazide deve essere iniziata almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia e continuata per i seguenti 6-9 mesi [51]. Anche la riattivazione del virus Varicella Zoster Virus (VZV) è stata descritta durante la terapia con inibitori del TNF. Il tasso di incidenza della riattivazione VZV con inibitori del TNF per AS, PsA e psoriasi era di 4.4/1000 pazienti/anno [52]. Diversi studi hanno suggerito che l'IFX aumenta il rischio di riattivazione di VZV, mentre l'effetto di altri prodotti biologici rimane controverso. Alcuni autori hanno suggerito di prendere in considerazione la vaccinazione VZV prima dell'inizio della terapia biologica, in particolare con infliximab viste le molteplici segnalazioni di riattivazione dell'infezione da Herpes Zoster che si sono avute con la sua somministrazione [53]. La riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) può verificarsi in pazienti portatori di un'infezione inattiva cronica o con una precedente infezione da HBV che iniziano una terapia con inibitori del TNF e si stima che ciò si verifichi nel 39% dei pazienti [51, 53]. Il trattamento con inibitori del TNF nell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è generalmente considerato sicuro ma richiede cautela. Pertanto, è consigliabile eseguire uno screening pre-trattamento con anticorpi anti-HCV e HVC-RNA e monitoraggio continuo di HCV-RNA e LFT in pazienti positivi [51, 53]. Durante il trattamento anti-TNF, sono

fortemente raccomandate vaccinazioni influenzali e pneumococciche inattivate, mentre la vaccinazione contro il tetano deve essere somministrata come nella popolazione generale; inoltre, i vaccini vivi attenuati dovrebbero essere evitati [51, 53]. Gli inibitori del TNF, principalmente IFX, hanno mostrato un alto rischio di indurre esordio o peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia preesistente e non devono essere iniziati in pazienti con insufficienza cardiaca di grado 3 o 4 della New York Heart Association (NYHA). Tuttavia, il trattamento a lungo termine con anti-TNF è risultato associato a una riduzione complessiva del rischio cardiovascolare [51-53]. Gli inibitori del TNF sembrano portare ad un rischio più elevato di malattie demielinizzanti; pertanto, sono controindicati nei pazienti con una storia personale o familiare di sclerosi multipla e altre malattie demielinizzanti [53]. Molti pazienti con SpA possono sviluppare effetti paradossali durante la terapia anti-TNF come l'insorgenza di lesioni psoriasiche in pazienti con PsA senza precedente interessamento cutaneo o una esacerbazione delle manifestazioni cutanee [51, 52]. Le lesioni psoriasiformi indotte dagli inibitori del TNF hanno una prevalenza compresa tra 0.6 e 5.3% che supera l'1-2% previsto per caso [54]. Gli effetti paradossali meno frequenti riportati durante il trattamento con inibitori del TNF (principalmente con etanercept) comprendono uveite e IBD [52]. L'utilizzo degli inibitori del TNF deve essere presa in considerazione durante la prima parte della gravidanza e durante l'allattamento [36].

INFLIXIMAB (IFX)

L'IFX è un anticorpo monoclonale chimerico anti-TNF e si somministra alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente ogni 8 settimane alla dose di 5 mg/kg [55]. Gli effetti indesiderati riportati con la terapia con IFX sono reazioni correlate all'infusione quali eruzione, prurito e orticaria, infezioni tra cui sepsi e tubercolosi, sviluppo di anticorpi contro l'IFX o anticorpi antinucleo, insufficienza cardiaca congestizia, demielinizzazione, altre patologie autoimmuni e tumori maligni.

ETANERCEPT (ETN)

ETN, è una proteina di fusione composta da due domini extracellulari del recettore umano p75-TNF, collegato alla porzione Fc di IgG1 umana somministrata per via sottocutanea alla dose di 25 mg due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana [55, 56]. I principali eventi avversi sono reazioni al sito di iniezione, infezioni del tratto respiratorio superiore, rinite, diarrea, sindrome influenzale, cefalea, rash, infezioni del tratto urinario e sinusite [56]. L'ETN presenta una bassa percentuale di passaggio transplacentare e quindi può essere usato durante la gravidanza [36].

ADALIMUMAB (ADA)

L'ADA è un anticorpo monoclonale anti-TNF completamente umano somministrato per via sottocutanea al dosaggio di 40 mg ogni 2 settimane [55]. Gli eventi avversi includono reazioni al sito di iniezione, cefalea, infezioni (nasofaringite, faringite, infezione del tratto respiratorio superiore), tubercolosi e altre infezioni opportunistiche, tumori maligni e sviluppo di anticorpi anti-farmaco. I dati dei registri hanno mostrato un aumento del rischio di TB attiva, con tassi di incidenza che vanno da 91 a 308 casi/100.000/anno [50].

GOLIMUMAB (GOL)

GOL è un anticorpo IgG1k anti-TNF umanizzato somministrato per via sottocutanea alla dose di 50 mg al mese [55]. La sicurezza di GOL nei pazienti con AS e nei pazienti con PsA è stata analizzata nello studio GO-RAISE, nello studio GO-REVEAL e nei rispettivi prolungamenti a 5 anni [57, 58]. In GO-RAISE, i pazienti con AS che hanno avuto eventi avversi gravi, hanno interrotto la terapia con GOL e hanno riportato neoplasie, infezioni gravi e reazione al sito di iniezione [57]. Nello studio GO-REVEAL, in pazienti affetti da PsA, si sono verificati casi di infezioni gravi, reazioni al sito di iniezione, eventi cardiaci maggiori [58].

CERTOLIZUMAB (CZP)

Certolizumab pegol (CZP) è un frammento Fab PEGylated di un anticorpo monoclonale umanizzato inibitore del TNF somministrato per via sottocutanea alla dose di 400 mg alla settimana al tempo 0, 2 e 4 (dose di carico) seguiti da 200 mg ogni 2 settimane. CZP ha mostrato un buon profilo di sicurezza negli studi randomizzati in pazienti con axSpA e PsA [59, 60]. L'evento avverso più comune è stata la cefalea. Le reazioni al sito di iniezione sono state osservate più frequentemente nel gruppo CZP rispetto al gruppo placebo. Le infezioni più comuni sono state la polmonite, l'HIV, le infezioni del tratto urinario e vi sono stati anche vari casi di tumore maligno. L'uso di CZP può essere preso in considerazione durante tutta la gravidanza a causa del basso indice di passaggio transplacentare ed è compatibile con l'allattamento al seno [36].

USTEKINUMAB (UST)

UST è un anticorpo monoclonale umano contro IL-12 e IL-23, approvato per la psoriasi a placche da moderata a grave e la PsA attiva. L'efficacia e la sicurezza di UST in PsA sono state valutate in 2 studi di fase III di grandi dimensioni [61, 62]. Gli eventi avversi più comuni sono stati nasofaringite, infezione del tratto respiratorio

superiore, cefalea, artralgia, nausea e diarrea. Nessuna infezione opportunistica, tubercolosi, sono stati segnalati casi di morte e di tumori maligni, infezioni gravi e eventi avversi cardiovascolari maggiori. Il trattamento con UST non sembra influenzare i risultati ematologici o di laboratorio chimici [63]. I dati di sicurezza a lungo termine di UST provengono dall'analisi del registro PSOLAR. Su un totale di 12.093 pazienti affetti da psoriasi, non sono stati riscontrati aumentati rischi di malignità, gravi eventi avversi cardiaci, infezioni gravi o mortalità [64]. UST ha prove limitate sull'uso durante la gravidanza e deve essere sostituito prima del concepimento ed evitato durante l'allattamento [36].

SECUKINUMAB (SEC)

SEC è un anticorpo monoclonale umano IgG1 che neutralizza IL-17A. Le prove di efficacia e sicurezza di SEC in AS sono state fornite da un trial di fase II e da 2 trials di fase III. Gli effetti indesiderati più comuni rilevati dagli studi sono stati nasofaringite, cefalea, diarrea e infezioni del tratto respiratorio [65,66]. Negli studi non è stato riportato nessun caso di tubercolosi [67,68]. Non ci sono dati disponibili sull'uso di SEC in donne in gravidanza e in allattamento, pertanto il suo uso dovrebbe essere evitato.

CONCLUSIONI

Gli ultimi due decenni hanno rappresentato un punto di svolta nel trattamento della SpA grazie all'introduzione di nuovi agenti biologici, in particolare i bloccanti del TNF, che consentono di ridurre segni e sintomi, migliorare le funzioni fisiche e la qualità della vita nei pazienti con malattia attiva. Nonostante il ruolo chiave dei bDMARD nella gestione della SpA sia al momento indiscutibile, alcuni punti relativi ai problemi di sicurezza devono essere ulteriormente chiariti. Il profilo generale di sicurezza dei farmaci convenzionali e biologici autorizzati per il trattamento di SpA è buono e gli eventi avversi gravi sono rari ma devono essere prontamente riconosciuti e trattati. Il rischio di eventi avversi cardiovascolari e gastrointestinali associati all'uso di FANS/COXIB sembra essere inferiore nei pazienti più giovani e in quelli senza fattori predisponenti noti, che rappresentano la stragrande maggioranza dei pazienti di SpA. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che l'aumento del rischio cardiovascolare associato all'AS può essere addirittura ridotto utilizzando i FANS. Questo fenomeno paradossale potrebbe essere spiegato dal miglioramento generale delle prestazioni funzionali e dell'infiammazione sistemica, ma comunque il trattamento di scelta dovrebbe essere un COXIB o un FANS non selettivo più un agente gastroprotettivo. Problemi di sicurezza potrebbero guidare la scelta in pazienti selezionati, cioè pazienti con infezioni ricorrenti o quelli che sono chiaramente inclini a svilupparli, con IBD, con gravi disturbi cardiaci o con malattie demielinizzanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan MA, van der Linden SM. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Spine: State Art Rev.* 1990; 4:657–64;
2. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377:2127-37;
3. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, et al. Spondyloarthritis with Onset After Age 45. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:374;
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777-83;
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:25-31;
6. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016; 374:2563-74;
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2665–73;
8. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A et al. The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:3-5;
9. D'Angelo S, Palazzi C, Gilio M, Leccese P, Padula A, Olivieri I. Improvements in diagnostic tools for early detection of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12:1209-15;
10. Van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, et al. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1366–9;
11. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77:3-17;
12. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, et al. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:531-42;
13. Palazzi C, D'Angelo S, Gilio M et al. Pharmacological therapy of spondyloarthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16:1495-504;
14. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:499-510;
15. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68:1060-71;
16. Olivieri I, D'Angelo S. Psoriatic arthritis in 2015: Advancement continues in imaging, tight control and new drugs. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12:76-8;
17. Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12:743-750;

18. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978-991;
19. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD010952;
20. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:601-11;
21. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000; 284:1247-55;
22. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369:465-73;
23. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 364:665-74;
24. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382:769-79;
25. Song I H, Poddubnyy D A, Rudwaleit M et al. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008; 58:929-38;
26. Kristensen LE, Jakobsen AK, Askling J, et al. Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67:1137-49;
27. Fendler C, Baraliakos X, Braun J. Glucocorticoid treatment in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29, 5 Suppl. 68: S139-S142;
28. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2010; 29:347-56;
29. Ursini F, D'Angelo S, Padula A et al. Retrospective analysis of type 2 diabetes prevalence in a systemic sclerosis cohort from southern Italy: Comment on "Reduced incidence of Type 1 diabetes and Type 2 diabetes in systemic sclerosis: A nationwide cohort study" by Tseng et al., *Joint Bone Spine* 2016;83:307-13. *Joint Bone Spine*. 2016 Oct;83(5):611-2;
30. Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL et al. Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France). *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:1272-4;
31. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:855-9;
32. Pereda CA, Nishishinya MB, Martínez López JA et al. Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30:282-9;

33. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61:451-85;
34. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:652-9;
35. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 90:711-6;
36. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 ; 75:795-810;
37. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51:1368-77;
38. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1100-4;
39. Costa L, Caso F, Del Puente A et al. Incidence of Malignancies in a Cohort of Psoriatic Arthritis Patients Taking Traditional Disease Modifying Antirheumatic Drug and Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy: An Observational Study. *J Rheumatol*. 2016; 43:2149-54;
40. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D et al for the Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1939-50;
41. Chighizola CB, Ong VH, Meroni PL. The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017; 52:401-23;
42. D'Angelo S, Cutro MS, Lubrano E et al. Combination therapy with ciclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:934-5;
43. Borigini MJ, Paulus HE Innovative treatment approaches for rheumatoid arthritis. Combination therapy. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9:689-710;
44. Mease PJ, Adebajo AA, Gladman DD et al. Long-term (104-week) safety profile of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: results from a Phase III, randomized, controlled trial and open-label extension. *Arthritis Rheum* 2014;66(11 Suppl): S690;
45. Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14:979-85;
46. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Scientific_Conclusion/human/003746/WC500223459.pdf;
47. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD005468;
48. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:105-11;
49. Chen Y, Sun J, Yang Y et al. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Rheumatol* 2016; 35:1-18;

50. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91:47-55;
51. Palazzi C, D'Angelo S, Leccese P et al. Safety of anti-tumor necrosis factor agents in psoriatic arthritis - an update. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:191-6;
52. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10:159-69;
53. Selmi C, Ceribelli A, Naguwa SM et al. Safety issues and concerns of new immunomodulators in rheumatology. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14:389-99;
54. Ciccarelli F, De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Psoriasis Induced by Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents: A Comprehensive Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016; 24:169-74;
55. D'Angelo S, Palazzi C, Olivieri I. Psoriatic arthritis: treatment strategies using biologic agents. *Reumatismo* 2012; 64:113-21;
56. D'Angelo S, Palazzi C, Cantini F et al. Etanercept in spondyloarthropathies. Part II: safety and pharmaco-economic issues. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:865-70;
57. Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year result of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:757-61;
58. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1689-94;
59. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis. Results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:668-77;
60. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open* 2015;1:e000119;
61. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382:780-9;
62. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:990-9;
63. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB et al; PSUMMIT 1 Study Group. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:1739-49;
64. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L Et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015; 14:706-14;
65. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015; 373:2534–2548;

66. Lubrano E, Perrotta FM. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12:1587-1592;
67. Baeten D, Braun J, Sieper J, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract no. 2896]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl 10):3490-2;
68. Blair HA, Dhillon S. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs.* 2016; 76: 1023-30;