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

IMMUNOGENICITA' DEGLI ANTI-TNF ALFA NELLE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE: STUDIO CROSS-SECTIONAL MONOCENTRICO

RELATORE
PROF. SSA Gilda Sandri

CORRELATORE
Dott. Gabriele Amati

TESI DI LAUREA DI:
Monica Leo

Anno Accademico 2024-2025

INDICE

GLOSSARIO DEGLI ACRONIMI **3**
INTRODUZIONE **6**
1.1 Le spondiloartriti sieronegative 6
1.1.1Definizione 6
1.1.2 Caratteristiche generali 6
1.1.3 Manifestazioni cliniche 6
1.1.4 Basi genetiche 7
1.1.5 Terapia farmacologica 7
1.2 Gli anticorpi anti-farmaco(ADAs) 9
1.2.1 Caratteristiche generali e classificazione degli ADAs 9
1.2.2 Sintesi degli ADAs e relative conseguenze cliniche 9
1.3 Gli anti TNF-alfa 11
1.3.1 Il TNF alfa e il suo ruolo nell'infiammazione 11
1.3.2 Meccanismo d'azione degli anti-TNF alfa 12
1.3.3 Principali anti-TNF alfa disponibili e loro caratteristiche immunogeniche 12
Tabella – Caratteristiche principali degli inibitori del TNFα 13
1.4 Fattori di rischio per lo sviluppo di ADAs 13
1.5 Monitoraggio degli ADAs 15
1.6 Strategie terapeutiche 15
Tabella – Algoritmi di gestione clinica in base a livelli sierici e ADAs 17
1.7 Eventi avversi 17
SCOPO DEL LAVORO **18**
MATERIALI E METODI **18**
RISULTATI **19**
DISCUSSIONE **31**
CONCLUSIONI **35**
BIBLIOGRAFIA **37**
RINGRAZIAMENTI **43**

GLOSSARIO DEGLI ACRONIMI

Acronimo	*Spiegazione*
ADA	Adalimumab
ADABs	Anti-Drug Antibodies to Biologics
ADAs	Anti-Drug Antibodies
ANA	Antinuclear Antibodies
anti-IL-17	Anticorpi anti–Interleukin 17
anti-IL-23	Anticorpi anti–Interleukin 23
AS	Ankylosing Spondylitis (Spondilite anchilosante)
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
axSpA	Axial Spondyloarthritis (Spondiloartrite assiale)
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARDs	Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
BMI	Body Mass Index (Indice di massa corporea)
CD	Crohn's Disease (Malattia di Crohn)
CI	Confidence Interval (Intervallo di confidenza)
COX	Cyclooxygenase (Cicloossigenasi)
csDMARDs	Conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DAS28	Disease Activity Score on 28 joints
DS	Deviazione standard
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei

Fc	Fragment crystallizable region (regione costante degli anticorpi)
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen B27
IBD	Inflammatory Bowel Disease (Malattia infiammatoria cronica intestinale)
IFX	Infliximab
IgG	Immunoglobulin G
IL	Interleukin (Interleuchina)
IL-17	Interleukin 17
IL-23	Interleukin 23
IQR	Interquartile Range
JAK	Janus Kinase
JAKi	Janus Kinase inhibitors (inibitori delle Janus chinasi)
MICI	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
MTX	Methotrexate
OR	Odds Ratio
PCR	C-Reactive Protein (Proteina C Reattiva) / Polymerase Chain Reaction (a seconda del contesto)
PsA	Psoriatic Arthritis (Artrite psoriasica)
RA	Rheumatoid Arthritis (Artrite reumatoide)
ReA	Reactive Arthritis (Artrite reattiva)
SA	Spondylitis Ankylosans (Spondilite anchilosante)
SpA	Spondyloarthritis (Spondiloartrite sieronegativa)
TNF	Tumor Necrosis Factor (Fattore di necrosi tumorale)
TNFi	Tumor Necrosis Factor inhibitor
TNFR1	Tumor Necrosis Factor Receptor 1
TNFR2	Tumor Necrosis Factor Receptor 2

tsDMARDs	Targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
VES	Velocità di eritrosedimentazione

INTRODUZIONE

1.1 Le spondiloartriti sieronegative

1.1.1Definizione

Le spondiloartriti sieronegative (SpA) rappresentano un insieme di patologie reumatologiche autoimmuni e sistemiche che include: la spondilite anchilosante (SA), l'artrite psoriasica (PsA), l'artrite correlata a malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), l'artrite reattiva (sindrome di Reiter; ReA) e la spondiloartrite indifferenziata[1].

Questi sottotipi a loro volta possono essere classificati ulteriormente in base al tipo di articolazioni coinvolte in: spondiloartriti assiali (se la malattia interessa soprattutto le articolazioni assiali) e spondiloartriti periferiche (se sono interessate soprattutto le articolazioni periferiche). La spondilite anchilosante costituisce l'esempio tipico delle forme a prevalente interessamento assiale.
Tutte queste entità nosologiche condividono tratti clinici comuni e hanno basi genetiche simili[2].

1.1.2 Caratteristiche generali

Le spondiloartriti sono malattie articolari con andamento clinico cronico e progressivo, caratterizzato da fasi di riacutizzazione e fasi di remissione. Solitamente esordiscono in età giovanile (spesso prima dei 40 anni). Spesso presentano un coinvolgimento d'organo extra-articolare e possono quindi considerarsi come malattie sistemiche.

1.1.3 Manifestazioni cliniche

Una manifestazione tipica delle spondiloartriti è l'entesite che consiste nell'infiammazione delle entesi ovvero i punti di inserzione di tendini e legamenti sull'osso. Un esempio tipico è l'entesite del tendine d'Achille.

Nelle spondiloartriti è molto comune anche la dattilite, infiammazione del tendine e della sinovia di un dito della mano o del piede, con il dito affetto che appare notevolmente gonfio ed eritematoso ("dito a salsicciotto").

Nelle forme periferiche l'infiammazione articolare è solitamente asimmetrica, mono-oligoarticolare e riguarda con maggiore frequenza le articolazioni degli arti inferiori (fatta eccezione per le forme psoriasiche, in cui l'interessamento degli arti superiori è più frequente). Nelle forme di spondiloartrite assiale prevalgono invece la sacroileite e la spondilite, ovvero l'infiammazione a livello della articolazioni sacroiliache e della colonna vertebrale.
Nella SA il coinvolgimento del rachide è caratteristico, ma la spondilite si può manifestare anche nelle altre forme di SpA. La spondilite comunemente si presenta come una lombalgia di durata superiore ai tre mesi e con un dolore di tipo infiammatorio. In questo contesto clinico le articolazioni sacroiliache rappresentano il primo distretto assiale ad essere interessato dalla patologia.

Nelle spondiloartriti sieronegative possono inoltre spesso associarsi manifestazioni cliniche extra-articolari. Tra queste vi è l'uveite anteriore, che rappresenta la manifestazione extra-articolare più frequente. Possono inoltre svilupparsi lesioni infiammatorie cutanee (comuni le lesioni simil-psoriasiche), manifestazioni intestinali (enterocoliti), genitourinarie, cardiache e polmonari.

1.1.4 Basi genetiche

La predisposizione genetica gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi delle spondiloartriti sieronegative e l'aplotipo HLA-B27 risulta presente nel 90% dei casi di spondilite anchilosante (AS) e in una buona percentuale di casi nelle altre forme di malattia.[3-4]

1.1.5 Terapia farmacologica

Per quanto riguarda la terapia farmacologia, sia per le forme assiali che per le periferiche, la prima linea di trattamento è rappresentata dai FANS. Di solito vengono usati a dosaggi elevati (eccetto nell'artrite associata a IBD) ed è raccomandato testare almeno due diversi classi di FANS prima di passare alla classe successiva di farmaci[5]. L'uso di FANS dovrebbe essere

considerato con cautela nei pazienti con axSpA e IBD e, se ritenuti necessari, andrebbero preferiti gli inibitori selettivi di COX-2.

Nel caso in cui i FANS non riescano a controllare i sintomi o nei casi in cui il paziente risulti intollerante o soggetto a controindicazioni, è raccomandabile passare ai farmaci di seconda linea.

Nelle forme assiali i farmaci di seconda linea sono rappresentati dai bDMARDs (farmaci antireumatici modificanti la malattia di tipo biologico) . Tra questi gli anti-TNF alfa (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) sono i farmaci sui quali si ha maggiore esperienza clinica e dimostrazione di sicurezza a lungo termine nonché di maggiore copertura verso le manifestazioni extra-articolari. Sono quindi la famiglia farmacologica a cui si attinge preferenzialmente nel caso in cui i FANS non risultino efficaci. Gli anti-IL17A (secukinumab, ixekizumab) devono essere presi in considerazione nel momento in cui gli anti-TNF falliscano, in quanto sono tra i farmaci che hanno dimostrato una minore frequenza di eventi avversi[6].

Nella malattia periferica invece, i farmaci di seconda linea sono i DMARDs non biologici, come il metotrexato e la sulfasalazina (csDMARDs, farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetici convenzionali). Non sono indicati per la forma assiale, ma rappresentano una seconda opzione terapeutica per la malattia periferica[5].

Più recentemente sono diventati disponibili i tsDMARDs (farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetici mirati) come ad es. l'apremilast e il tofacitinib, che hanno dimostrato efficacia nel trattamento delle SpA periferiche[7].

Qualora i DMARD non biologici risultino insufficienti, gli inibitori del TNF diventano la terza linea di trattamento e, in alcuni casi, può essere considerata una terapia combinata con DMARD biologici e non biologici. Per la PsA sono stati recentemente approvati anche gli anti IL-17A. [6].

Per quanto riguarda i glucocorticoidi, le somministrazioni sistemiche rivestono un ruolo imporatante nel migliorare la sintomatologie nelle forme periferiche (se utilizzati con dosaggi moderati). Nelle forme assiali, anche ad alte dosi non si sono invece dimostrati efficaci. Le somministrazioni intra-articolari sono invece efficaci per controllare il dolore articolare periferico ed in sede sacroiliaca, oltre all'entesite.[8]

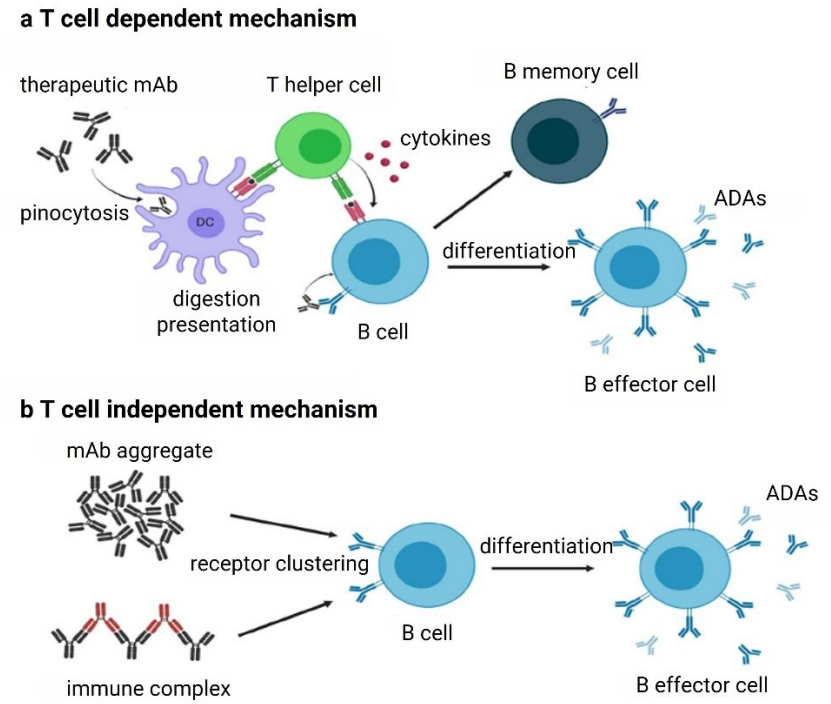
1.2 Gli anticorpi anti-farmaco(ADAs)

1.2.1 Caratteristiche generali e classificazione degli ADAs

Gli anticorpi anti-farmaco (ADAs) sono anticorpi che il nostro sistema immunitario può produrre contro un farmaco, soprattutto se questo è una proteina complessa, come avviene con i farmaci biologici (ADABs). Quando si formano possono avere diversi effetti: ridurre la quantità di farmaco nel sangue, bloccarne direttamente l'azione o, in alcuni casi, provocare reazioni indesiderate come l'ipersensibilità.
Esistono due grandi categorie di ADAs. Gli anticorpi possono essere "leganti", aventi cioè la capacità di attaccarsi al farmaco senza bloccarne la funzione principale ma facilitandone l'eliminazione dall'organismo, o essere "neutralizzanti", con la capacità di impedire al farmaco l'interazione con il suo bersaglio, riducendone o annullandone totalmente l'efficacia terapeutica.

1.2.2 Sintesi degli ADAs e relative conseguenze cliniche

Il sistema immunitario può reagire al farmaco in due modi. Tramite risposta innata, che è quella rapida e aspecifica, senza memoria immunitaria, oppure tramite risposta adattativa, che è invece più "mirata" e dotata di memoria, mediata soprattutto dalle cellule B, che producono anticorpi specifici contro il farmaco.
La produzione di ADAs può avvenire attraverso due vie principali. La via T-cell-dipendente è quella in cui le cellule T aiutano le cellule B a produrre anticorpi, mentre la via T-cell-indipendente si realizza quando le cellule B vengono attivate direttamente dall'interazione con il farmaco. Spesso queste due vie collaborano, soprattutto quando si formano aggregati o complessi immuni che stimolano una risposta immunitaria più efficace [9]. La figura in basso mostra come si formano gli ADAs [10].



La classe di farmaci verso cui più frequentemente gli ADAs si formano sono i farmaci biologici, nello specifico gli anti TNF-alfa. Questo perché i farmaci biologici sono molecole proteiche grandi e complesse, altamente immunogeniche [9]. L'immunogenicità è la capacità di un farmaco di indurre una risposta immunitaria con la formazione di anticorpi anti-farmaco (ADAs). Questo fenomeno, ampiamente descritto per gli anti-TNFα, può ridurre i livelli sierici del farmaco, comprometterne l'efficacia terapeutica e aumentare il rischio di eventi avversi [11].

Come già accennato, gli ADAs possono essere neutralizzanti, quando si legano direttamente al sito di interazione del farmaco impedendone il legame con il ligando effettore, oppure non neutralizzanti, quando si legano ad altre regioni della molecola modificandone la struttura o favorendone la clearance [12]. In entrambi i casi, il risultato clinico è una diminuzione dell'attività terapeutica, con possibile fallimento primario, ossia assenza di risposta sin dall'inizio, o secondario, cioè perdita di efficacia dopo una risposta iniziale.
Quindi, tra le conseguenze cliniche legate alla sintesi di ADAs, è molto importante nella pratica clinica la riduzione dei livelli sierici del farmaco, legata alla formazione di complessi immuni che ne accelerano la clearance. Questo meccanismo riduce la concentrazione sierica del farmaco al di sotto dei livelli minimi necessari per un'azione terapeutica efficace [13]. La produzione di ADAs può inoltre indurre il manifestarsi di eventi avversi, soprattutto reazioni da infusione ed eventi immuno-correlati.

È importante sottolineare che non tutti i pazienti con ADAs perdono la risposta clinica: la correlazione dipende dal titolo anticorpale, dalla capacità neutralizzante e dalla quantità di farmaco libero in circolo.
In una meta-analisi, circa il 57% dei pazienti trattati con infliximab o adalimumab ha mostrato una correlazione tra la presenza di ADAs, la riduzione della risposta clinica e la diminuzione dei livelli sierici del farmaco [14].
Nello stesso studio infatti i pazienti affetti da RA che hanno sviluppato ADAs hanno registrato, nel corso del follow up, una riduzione del punteggio DAS28 (Disease Activity Score on 28 joints, un indice che misura l'attività di malattia nell'artrite reumatoide) inferiore di circa 1 punto rispetto ai non immunizzati. Inoltre, i livelli sierici del farmaco sono diminuiti in media di 7 mg/L. Inoltre nei pazienti responder la frequenza di positività agli ADAs è risultata ridotta del 70% rispetto ai non responders, con concentrazioni sieriche del farmaco superiori di circa 3 mg/L [14]. Questi dati sottolineano come la formazione di ADAs sia strettamente associata alla perdita di efficacia clinica.

1.3 Gli anti TNF-alfa

1.3.1 Il TNF alfa e il suo ruolo nell'infiammazione

Il TNF alfa è una citochina che a livello fisiologico svolge diversi ruoli per difendere l'ospite da agenti lesivi esterni. Il suo compito principale è quello di attivare la risposta infiammatoria[15]. Per farlo si lega a due tipi di recettori, presenti sulle cellule del sistema immunitario, sulle cellule endoteliali e su quelle infiammatorie (TNFR1,TNRF2)[16].
Il problema nasce quando questa citochina viene espressa in maniera eccessiva andando a determinare uno stato infiammatorio sproporzionato rispetto al trigger iniziale, con conseguente danno tissutale e possibilità di sviluppare diverse patologie autoinfiammatorie[17].
Tra le patologie in questione si annoverano le seguenti: malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa), artrite reumatoide, spondiloartriti sieronegative.

1.3.2 Meccanismo d'azione degli anti-TNF alfa

Gli anti-TNF alfa sono anticorpi monoclonali o proteine di fusione che vanno a legarsi sia sulla parte transmembrana che solubile del TNF alfa impedendo il legame tra questo e i recettori prima citati. In questo modo i suoi effetti vengono neutralizzati[18].
L'introduzione di questi farmaci biologici ha migliorato la gestione di queste malattie, la prognosi e la qualità di vita dei pazienti [19].

1.3.3 Principali anti-TNF alfa disponibili e loro caratteristiche immunogeniche

Attualmente sono disponibili cinque inibitori del TNFα (infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab), ognuno con caratteristiche strutturali e farmacologiche peculiari che ne influenzano l'efficacia e il profilo di immunogenicità.

Infliximab: Infliximab è un anticorpo IgG1 chimerico (umano–murino), somministrato per via endovenosa. Questa componente murina lo rende più immunogenico, perché il sistema immunitario può riconoscerlo come "non-self"[20].

Adalimumab: è un anticorpo monoclonale umanizzato, prodotto con tecniche di DNA ricombinante, somministrato per via sottocutanea.Teoricamente è meno immunogenico perché umanizzato ma in pratica gli ADAs si sviluppano comunque. Storicamente si riteneva che le componenti estranee (murine) del farmaco fossero principalmente responsabili dello sviluppo di ADA, il che ha portato a ridurre al minimo gli elementi non umani per diminuire l'immunogenicità. Ben presto, però è emerso che anche i biologici completamente umani potevano indurre una risposta immunitaria, a causa degli idiotipi leganti il TNF che non fanno parte del normale repertorio anticorpale umano[21].

Golimumab: è anche un anticorpo monoclonale completamente umanizzato come adalimumab,prodotto con tecniche di DNA ricombinante e somministrato per via cutanea. Nei trial clinici la frequenza di ADAs è molto bassa.

Etanercept: è una proteina di fusione (TNFR2 + Fc di IgG1 umana), non esprime idiotipi,è quindi meno immunogenico.Sembra indurre meno frequentemente la formazione degli ADAs. Gli ADAs contro etanercept sono minimi, solitamente transitori e non neutralizzanti[22-23-24].

Certolizumab: è invece un frammento Fab di anticorpo umanizzato ricombinante, coniugato al PEG.L'assenza della regione Fc e la pegilazione riducono in parte il rischio di immunogenicità[25].

Tabella – Caratteristiche principali degli inibitori del TNFα

Farmaco	Struttura	Somministrazione	Immunogenicità
Infliximab	IgG1 chimerico (umano–murino)	EV	Alta
Adalimumab	IgG1 umanizzato	SC	Intermedia
Golimumab	IgG1 umanizzato	SC	Bassa
Etanercept	Proteina di fusione (TNFR2 + Fc)	SC	Molto bassa, ADAs non neutralizzanti
Certolizumab	Fab umanizzato + PEG	SC	Ridotta

1.4 Fattori di rischio per lo sviluppo di ADAs

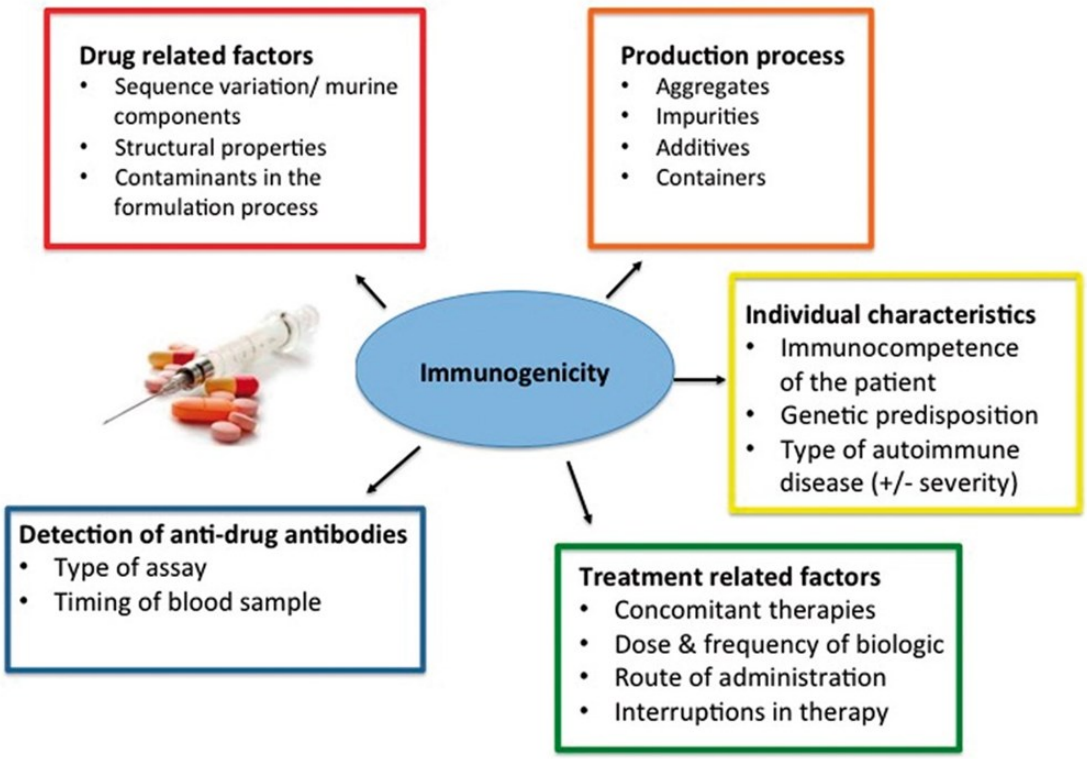
Non tutti i pazienti affetti da patologie reumatologiche autoimmuni sviluppano anticorpi contro i farmaci biologici. Conoscere le variabili che influenzano la risposta immunitaria verso una proteina esogena può essere importante, poiché consente di individuare strategie mirate a ridurre l'immunogenicità e a ottimizzare l'efficacia terapeutica di questi trattamenti. Il rischio di immunogenicità dipende da diversi fattori tra cui il tipo di farmaco utilizzato: infliximab, come detto in precedenza, essendo chimerico, risulta molto immunogenico. I tassi di sviluppo di ADAs variano dal 6% al 61% per infliximab, dallo 0,04% all'87% per adalimumab, dal 3% al 25% per certolizumab e dallo 0% al 7% per golimumab [26].

Un altro elemento determinante riguarda le caratteristiche del paziente e della malattia. La durata della malattia influisce infatti sul rischio di sviluppo di ADAs ed aumenta quanto più essa è lunga. Anche il tipo e lo stato della malattia giocano un ruolo importante, poiché un sistema immunitario più attivo aumenta la probabilità di sviluppare ADA rispetto a soggetti sani o immunosoppressi [27-28]. Gli ADA risultano anche più comuni nei pazienti che avevano

già sviluppato anticorpi contro un primo TNFi, con rispetto sia ai pazienti naïve sia a quelli che non avevano manifestato ADA durante la precedente terapia [29-30].

Un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dal profilo genetico: alcuni alleli HLA hanno un ruolo protettivo, come HLA-DQB105, HLA-DRB101 e HLA-DRB107, mentre altri sono associati ad un aumento del rischio, come HLA-DRB103 e HLA-DRB*011. [31]

Infine influiscono sulla probabilità di sviluppare Ab anti-farmaco anche la modalità di trattamento (in termini di dosaggio e frequenza di somministrazione)[14], età e sesso.
Ultimamente è stato scoperta una associazione anche con le terapie concomitanti: gli immunosoppressori convenzionali sembrano ridurre il rischio di sviluppare ADAs. Ad esempio la concomitante terapia con MTX riduce del 35% il rischio di sviluppare ADAs rispetto alla sola terapia con anti-TNFalfa. Il rischio si riduce soprattutto nei pazienti con artrite reumatoide (RA), morbo di Crohn (CD) e spondilite anchilosante (AS). [14-32-33-34]



Meghna Jani, William G Dixon, Hector Chinoy, Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far, Rheumatology, Volume 57, Issue 11, November 2018, Pages 1896–1907

1.5 Monitoraggio degli ADAs

Il monitoraggio degli anticorpi anti-farmaco e dei livelli sierici di anti-TNFα riveste un ruolo cruciale nella gestione clinica delle spondiloartriti. Tuttavia, la rilevazione degli ADAs presenta numerose complessità legate alla variabilità dei metodi utilizzati.

Il metodo più comunemente impiegato è l'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), grazie alla sua semplicità di esecuzione, alla possibilità di automazione e alla tracciabilità dei risultati. Questo test è rapido e relativamente economico, ma presenta alcuni limiti, come il rischio di interferenza con altri farmaci, la possibilità di falsi positivi e una sensibilità variabile in presenza di farmaco libero in circolo [35].

Gli assay disponibili si distinguono principalmente per il grado di tolleranza al farmaco presente nel siero. I drug-sensitive assays rilevano ADAs solo quando il farmaco non è presente nel siero: sono molto specifici, ma tendono a sottostimare l'immunogenicità. I drug-tolerant assays, invece, consentono di rilevare ADAs anche in presenza di farmaco, grazie a trattamenti preliminari, come la denaturazione acida dei complessi ADA-farmaco. Essi permettono una valutazione più completa ma includono anche ADAs che potrebbero non avere rilevanza clinica [36].

Queste differenze spiegano perché gli studi riportino valori di prevalenza variabili e perché l'interpretazione dei risultati debba sempre tener conto del tipo di test utilizzato. Un'atra difficoltà riguarda l'identificazione di un valore soglia minimo ("trough level cut-off") associato alla risposta clinica, poiché i dati disponibili derivano da studi eterogenei per popolazione, metodiche ed outcome.[37]

1.6 Strategie terapeutiche

Poiché la presenza di ADAs e la riduzione dei livelli sierici del farmaco compromettono l'efficacia terapeutica, il monitoraggio sia degli anticorpi sia delle concentrazioni del farmaco in circolo risulta utile per ottimizzare la gestione terapeutica.

Nella metanalisi *"The impact of immunogenicity of TNFα inhibitors in autoimmune inflammatory disease. A systematic review and meta-analysis"* sono state delineate alcune linee guida potenzialmente impattanti sulla pratica clinica. Gli autori concordano che nei pazienti non responder sia preferibile valutare sia i livelli sierici di farmaco che la presenza di ADAs: in presenza di ADAs, indipendentemente dai livelli del farmaco, siano essi ottimali o subottimali,

viene raccomandato di cambiare l'anti-TNFα. In assenza di ADAs, o qualora essi siano presenti in livelli molto bassi, risulta invece più utile misurare la concentrazione sierica: se questa è adeguata, il consiglio è di passare a un farmaco non anti-TNFα, mentre se è insufficiente il paziente può trarre beneficio da un aumento della dose o della frequenza di somministrazione. Nei pazienti responder che hanno sviluppato eventi avversi è stato proposto un algoritmo differente, mirato a ridurre gli effetti collaterali e a ottimizzare il trattamento. In questo caso si raccomanda la riduzione del dosaggio del farmaco qualora i livelli risultino troppo elevati, oppure la sospensione della terapia nel caso in cui siano presenti ADAs associati a concentrazioni basse del farmaco [18-38].

Quindi inserire il monitoraggio dei farmaci e soprattutto degli ADAs nella pratica clinica può aiutare a capire più rapidamente le cause della perdita di risposta, a prevenire il fallimento terapeutico e a scegliere strategie più mirate per ogni paziente.

In alcuni studi la presenza di anticorpi anti farmaco è stata strettamente associata ad una riduzione dei livelli di infliximab nel sangue e questa condizione è stata associata ad un maggior rischio di fallimento della terapia (questo concetto può essere applicato sia ai pazienti reumatologici che gastroenterologici). Sembrerebbe però che i livelli di infliximab da soli non bastino per prevedere in maniera affidabile se il paziente risponderà o meno al trattamento. La ricerca di ADAs parrebbe invece un indicatore molto più affidabile della perdita di efficacia del farmaco[35].

Tabella – Algoritmi di gestione clinica in base a livelli sierici e ADAs

Situazione clinica	ADA	Livelli sierici di farmaco	Strategia terapeutica
Pazienti non responder	Presenti	Indipendente	Cambiare anti-TNFα
	Assenti / molto bassi	Adeguati	Passare a farmaco con diverso meccanismo d'azione
	Assenti / molto bassi	Bassi	Aumentare dose o frequenza di somministrazione
Pazienti responder con eventi avversi	—	Livelli elevati	Ridurre il dosaggio
	Presenti	Bassi	Sospendere terapia

1.7 Eventi avversi

Gli eventi avversi più frequenti legati all'immunogenicità degli anti-TNF alfa sono le reazioni da infusione. Queste si manifestano entro 24 ore dalla somministrazione e sono caratterizzate da febbre, prurito, broncospasmo e possibile shock cardiocircolatorio[39-40-41]. La presenza di ADAs anti-infliximab è associata ad un rischio maggiore di sviluppare queste reazioni [42-43-44]. Il rischio è più alto nei pazienti che presentano complessi TNFi-ADAs molto grandi ed a sua volta il rischio di formare complessi grandi è associato ai livelli di ADAs in circolo[45]. Inoltre il rischio di reazioni di infusioni gravi (shock) sembra essere isolato ai soli pazienti con complessi grandi[46]. Sono stati registrati anche altri eventi avversi come orticaria, esantema ed edema di Quincke. Più raramente, in piccoli studi osservazionali, sono stati descritti casi di dispnea allergica indotta da infliximab e di sindrome di Guillain-Barré [47-48-49-50].

SCOPO DEL LAVORO

- Valutare la prevalenza di anticorpi anti-farmaco (ADABs) verso infliximab (IFX) o adalimumab (ADA) in una popolazione di pazienti affetti spondiloartrite periferica e/o assiale in corrispondenza di un sospetto evento avverso farmaco-relato o ad un'inefficacia secondaria.
- Valutare la presenza di fattori associati alla presenza di ADABs al baseline.
- Valutare i fattori predittivi per risoluzione dell'evento avverso e riduzione del 50% del dato clinimetrico al baseline a 6 e 12 mesi.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio:

Si tratta di uno studio monocentrico retrospettivo longitudinale condotto presso l'ambulatorio di artriti infiammatorie croniche della Struttura Complessa di Reumatologia e l'ambulatorio congiunto gastro-reumatologico della Struttura Complessa di malattie dell'apparato digerente dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena.

Criteri di inclusione

- Età maggiore a 18 anni;
- Diagnosi di spondiloartrite sieronegativa assiale e/o periferica secondo i criteri ASAS del 2009 e 2011;
- Presenza di almeno una determinazione di ADABs verso IFX o ADA nel periodo temporale compreso tra 01/01/2021 e 01/01/2025;
- La richiesta di ADABs doveva avvenire unicamente in caso di comparsa di riacutizzazione articolare compatibile con un'inefficacia secondaria di IFX o ADA oppure in presenza di un evento avverso sospetto per essere farmaco-relato.

Criteri di esclusione

- Minore età;
- Richiesta di ADABs in caso di comparsa di riacutizzazione di psoriasi o malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI);
- Diagnosi concomitanti di connettivite e/o vasculite;
- L'assenza delle principali variabili d'interesse.

Variabili raccolte

Le variabili raccolte allo scopo di analizzare gli outcome preposti sono state: sesso, età al baseline, età alla diagnosi, durata di malattia articolare, fenotipo di malattia articolare (assiale, periferico o misto), presenza di ANA positività prima dell'inizio del farmaco, terapia concomitante con cDMARDs, pregresse linee terapeutiche con cDMARDs e/o bDMARDs, presenza di psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali, presenza di HLA-B27, storia familiare di psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali o spondiloartrite, clinimetria al baseline (BASDAI per forme assiali e miste, DAPSA per forme periferiche), a 6 e 12 mesi dopo la decisione terapeutica conseguente (terapia invariata, recycling di anti-TNFalfa o swap ad altro meccanismo di azione), presenza o assenza di risoluzione dell'evento avverso al controllo successivo.

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).

RISULTATI

Sono stati arruolati 52 pazienti affetti da spondiloartrite periferica, assiale o mista, di cui 29 donne (55,8%) e 23 uomini. Il 60,5% di questi pazienti è stato incluso nello studio per aver sviluppato una inefficacia secondaria alla terapia in atto, mentre il 42,9% per aver sviluppato un evento avverso farmaco biologico.

I due gruppi erano sovrapponibili per età, con età media sovrapponibile (51,5 anni nell'inefficacia secondaria vs 56,4 negli eventi avversi).

Gli anticorpi anti-farmaco (ADABs) richiesti nei pazienti in trattamento erano rivolti contro adalimumab (67,3%) ed infliximab (32,7%).

Undici pazienti (21,2%) avevano un terapia di associazione con un csDMARDs, quasi tutti con methotrexate, alcuni con sulfasalazina, azatioprina o ciclosporina.

La durata mediana del trattamento al momento dello sviluppo dell'inefficacia secondaria era di 2,03 anni (IQR 2,65) mentre nel gruppo "evento avverso" era di 1,53 anni (IQR 2,66).

La positività agli ADABs è stata osservata in 11 pazienti (21,2%), con proporzioni identiche nei due gruppi "inefficacia secondaria" ed "evento avverso" (21,1% vs 21,4%).

Gli indici clinimetrici mostravano una malattia attiva: BASDAI mediano 5,35 (IQR 2,72) nelle forme assiali/miste e DAPSA mediano 16,9 (IQR 5,5) nelle forme periferiche.

La durata di malattia era di 6,65 anni complessivi, leggermente superiore nel gruppo con inefficacia (7,53 vs 5,45, p=0,208).

Per quanto riguarda le comorbidità, la psoriasi era presente nel 30,8% dei pazienti, più frequente negli eventi avversi (42,9%) rispetto all'inefficacia (26,3%, p=0,316), mentre le malattie infiammatorie croniche intestinali erano presenti nel 34,6% dei casi, senza differenze tra i due sottogruppi.

La ricerca dell'HLA-B27 è stata effettuata solo in parte (22 pazienti), senza associazioni significative.

Sono stati anche analizzati i farmaci biologici prescritti come precedenti linee terapeutiche rispetto al baseline: i più frequenti erano adalimumab (32,7%), infliximab (15,4%) ed etanercept (7,7%), con una distribuzione simile nei due sottogruppi.

I dati completi sono riportari nella Tabella 1.

Tabella 1: statistica descrittiva del campione e in base all'indicazione per richiesta degli anticorpi antifarmaco

	Missing	Totale (n = 52)	Inefficacia secondaria (n = 38)	Evento avverso (n = 14)	p-value
Sesso femminile (n, %)	0	29 (55,8%)	23 (60,5%)	6 (42,9%)	0,255
Età mediana al baseline (IQR)	0	52,4 (19,0)	51,5 (19,6)	56,4 (21,0)	0,553
ADABs richiesti	0				0,506
Adalimumab (n, %)		35 (67,3%)	27 (71,1%)	8 (57,1%)	
Infliximab (n, %)		17 (32,7%)	11 (28,9%)	6 (42,9%)	
csDMARDs associato (n, %)	0	11 (21,2%)	8 (21,1%)	3 (21,4%)	1,000
Methotrexate (n, % tot)		7 (63,3%)	7 (87,5%)	0 (0,0%)	
Sulfasalazina (n, % tot)		2 (18,2%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	
Azatioprina (n, % tot)		1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Ciclosporina A (n, % tot)		1 (9,1%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Durata mediana del trattamento (IQR)	0	1,83 (2,79)	2,03 (2,65)	1,53 (2,66)	0,364
Positività anticorpi ADABs (n, %)	0	11 (21,2%)	8 (21,1%)	3 (21,4%)	1,000
Farmaco in range terapeutico (n, %)	0	27 (51,9%)	20 (52,6%)	7 (50,0%)	0,866

Titolo sierico mediano ADABs	0	0,10 (4,27)	0,12 (3,59)	0,10 (4,71)	0,824
Titolo sierico mediano del farmaco	0	4,27 (8,45)	4,27 (8,48)	4,43 (7,04)	0,773
Fenotipo articolare	0				
perSpA (n, %)		33 (63,5%)	25 (65,8%)	8 (57,1%)	0,519
axSpA (n, %)		30 (57,7%)	21 (55,3%)	9 (64,3%)	0,453
BASDAI Mediano (IQR)	0	5,35 (2,72)	5,35 (2,72)	n.a.	n.a.
DAPSA Mediano (IQR)	0	16,90 (5,50)	16,90 (5,50)	n.a.	n.a.
Durata di malattia mediana (IQR)	0	6,65 (9,53)	7,53 (10,4)	5,45 (7,95)	0,208
Psoriasi (n, %)	0	16 (30,8%)	10 (26,3%)	6 (42,9%)	0,316
MICI (n, %)	0	18 (34,6%)	12 (31,6%)	6 (42,9%)	0,519
HLA-B27 (n, %)	30	8 (36,4%)	5 (31,3%)	3 (50,0%)	0,624
Familiarità per psoriasi, MICI o SpA (n, %)	33	14 (73,7%)	9 (75,0%)	5 (71,4%)	1,000
	26	6 (23,1%)	5 (26,3%)	1 (14,3%)	1,000
Psoriasi (n, %)	34	5 (27,8%)	4 (36,4%)	1 (14,3%)	0,596
SpA (n, %)	38	5 (35,7%)	2 (“5,0%)	3 (50,0%)	0,580
MICI (n, %)					
Pregressi csDMARDs	0				
Azatioprina (n, %)		1 (1,9%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000
Idrossiclorochina (n, %)		1 (1,9%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,269
Methotrexate (n, %)		14 (26,9%)	11 (28,9%)	3 (21,4%)	0,733
Sulfasalazina (n, %)		8 (15,4%)	7 (18,4%)	1 (7,1%)	0,423
Leflunomide (n, %)		1 (1,9%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000
Pregressi bDMARDs	0				
Etanercept (n, %)		4 (7,7%)	3 (7,9%)	1 (7,1%)	1,000
Infliximab (n, %)		8 (15,4%)	5 (13,2%)	3 (21,4%)	0,666
Adalimumab (n, %)		17 (32,7%)	11 (28,9%)	6 (42,9%)	0,506
Golimumab (n, %)		1 (1,9%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000
Certolizumab (n, %)		2 (3,8%)	2 (5,3%)	0 (0,0%)	1,000
Secukinumab (n, %)		3 (5,8%)	2 (5,3%)	1 (7,1%)	1,000
ANA positività prima dell’inizio delle linee con bDMARDs (n, %)	25	10 (37,0%)	9 (40,9%)	1 (20,0%)	0,621
BMI > 30 kg/m^2 (n, %)	14	15 (39,5%)	11 (37,9%)	4 (44,4%)	1,000

La Tabella 2 descrive invece i 14 eventi avversi che hanno motivato la richiesta del dosaggio degli anticorpi anti-farmaco.

L’ipertransaminasemia è stata la manifestazione più frequente, presente in 3 pazienti (21,4% del totale del gruppo). L’esordio artritico in pazienti naive per patologia articolare facenti uso di antiTNFa è stato osservato in 2 pazienti (14,3%). Stessa frequenza è stata registrata per l’insorgenza di flushing cutaneo. Un paziente (7,1%) ha sviluppato febbre isolata, che può essere interpretata come reazione infusiva o quadro di ipersensibilità. Un altro paziente ha sviluppato orticaria. Viene inoltre riportata la recidiva di depressione in un paziente, un evento meno comune ma rilevante sul piano della gestione complessiva. In un altro caso è comparsa una sospetta uveite. Un ulteriore paziente ha presentato una sospetta neuropatia, evento raro ma già descritto con farmaci anti-TNF. Infine, si registra un caso di psoriasi paradossa, manifestazione ben documentata in letteratura come reazione associata a queste terapie.

Tabella 2: frequenza e tipologia di eventi avversi

	Totale (n = 14)
Ipertransaminasemia (n, %)	3 (21,4%)
Esordio artritico (n, %)	2 (14,3%)
Flushing al volto (n, %)	2 (14,3%)
Febbre (n, %)	1 (7,1%)
Orticaria (n, %)	1 (7,1%)
Recidiva di depressione (n, %)	1 (7,1%)
Sospetta uveite (n, %)	1 (7,1%)
Sospetta neuropatia (n, %)	1 (7,1%)
Psoriasi paradossa (n, %)	1 (7,1%)

La Tabella 3 riporta le scelte terapeutiche adottate dopo la richiesta del dosaggio degli anticorpi anti-farmaco nei due gruppi di pazienti.

La terapia è stata mantenuta nel 26% dei pazienti con perdita di efficacia e nel 50% dei pazienti dove si era verificato un evento avverso.

Il recycling, ossia il passaggio a un altro farmaco anti-TNF, rappresenta una strategia frequente in caso di inefficacia secondaria ed in effetti il 36,8% dei casi aveva sostituito il farmaco biologico con un altro farmaco della stessa classe. Il farmaco più usato per il recycling era stato etanercept (18,4%), seguito da certolizumab (7,9%), golimumab (5,3%) e, più raramente, infliximab o adalimumab (2,6% ciascuno). Nel gruppo "eventi avversi" il recycling era stato meno frequente (28,6%), e aveva riguardato soprattutto certolizumab (21,4%).

Lo swapping terapeutico verso farmaci con diverso meccanismo d'azione è stato effettuato in modo sovrapponibile nei due gruppi, rispettivamente nel 36,8% dei pazienti con inefficacia e nel 21,4% dei pazienti con eventi avversi. Nel dettaglio, gli inibitori di JAK erano stati scelti nel 21,1% dei pazienti con inefficacia e nel 14,3% di quelli con eventi avversi, gli inibitori di IL-17 nel 13,2% e nel 7,1% rispettivamente, mentre un solo caso di passaggio a inibitore di IL-23 era registrato nel gruppo inefficacia.

Tabella 3: scelte terapeutiche successive alla richiesta del dosaggio degli ADABs

	Inefficacia secondaria (n = 38)	Evento avverso (n = 14)	p-value
Terapia invariata	10 (26,3%)	7 (50,0%)	0,181
Recycling	14 (36,8%)	4 (28,6%)	0,746
Infliximab	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000
Adalimumab	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000
Etanercept	7 (18,4%)	1 (7,1%)	0,423
Certolizumab	3 (7,9%)	3 (21,4%)	0,325
Golimumab	2 (5,3%)	0 (0,0%)	1,000
Swapping	14 (36,8%)	3 (21,4%)	0,341
JAK inibitori	8 (21,1%)	2 (14,3%)	0,710
Inibitori IL-17	5 (13,2%)	1 (7,1%)	1,000
Inibitori IL-23	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000

La Tabella 4 riporta l'evoluzione clinica nei pazienti con inefficacia secondaria e in quelli con eventi avversi.

Per quanto riguarda la risoluzione degli eventi avversi, si osserva che 9 pazienti su 14 (64,3%) hanno presentato una remissione della tossicità al controllo successivo.

Per quanto riguarda l'attività di malattia nel gruppo dei pazienti con perdita di efficacia vi è stata la riduzione del BASDAI medio di partenza sia al sesto mese (3,10) che al docicesimo mese (2,6).Nei pazienti con fenotipo periferico, il DAPSA mediano è restato invece alto: 7,50 a 6 mesi e 8,25 a 12 mesi, suggerendo una risposta meno soddisfacente in questo sottogruppo.

Considerando la riduzione percentuale degli indici clinimetrici, a 6 mesi il 38,9% dei pazienti aveva ottenuto un miglioramento ≥50%, il 13,9% aveva raggiunto una riduzione ≥75% e solo il 5,6% era arrivato ad una riduzione ≥85%. A 12 mesi le percentuali restano simili: il 40,6% aveva mantenuto una riduzione ≥50%, il 25% aveva raggiunto una riduzione ≥75% e il 15,6% una riduzione ≥85%.

Tabella 4: evoluzione dell'evento avverso o dell'attività di malattia (a 6 e 12 mesi)

	Missing	Inefficacia secondaria (n = 38)	Evento avverso (n = 14)
Risoluzione evento avverso (n, %)	0		9 (64,3%)
Clinimetria			
BASDAI mediano			
6 mesi (IQR)	1	3,10 (2,35)	
12 mesi (IQR)	4	2,60 (3,85)	
DAPSA mediano			
6 mesi (IQR)	1	7,50 (7,00)	
12 mesi (IQR)	2	8,25 (6,00)	
Riduzione degli indici clinimetrici			
A 6 mesi	2		
50% (n, %)		14 (38,9%)	
75% (n, %)		5 (13,9%)	
85% (n, %)		2 (5,6%)	
A 12 mesi	6		
50% (n, %)		13 (40,6%)	
75% (n, %)		8 (25,0%)	
85% (n, %)		5 (15,6%)	

Nell'ottica di analizzare i fattori associati alla presenza di ADABs al baseline abbiamo confrontato gli 11 pazienti risultati positivi con i 41 risultati negativi.

Non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda il sesso, mentre la differenza di età si è dimostrata statisticamente significativa: i pazienti ADAB+ presentavano un'età mediana di 38,6 anni rispetto ai 55,8 anni degli ADAB– (p=0,009).

Nessuna differenza è emersa sul farmaco causante la comparsa di anticorpi, anche se la maggioranza dei pazienti ADAB+ era in trattamento con adalimumab (81,8% vs 63,4% negli ADAB–, p=0,304).

Sono stati invece identificate associazioni statistiche significative per quanto concerne l'utilizzo di csDMARDS in associazione, i livelli sierici farmacologici, la durata di malattia e l'aplotipo HLA.

Nessun paziente ADAB+ assumeva un csDMARDs in associazione, contro il 26,8% degli ADAB– (p=0,093).

Per quanto riguarda i livelli farmacologici solo il 9,1% degli ADAB+ è risultato essere in range terapeutico per il proprio farmaco, rispetto al 63,4% dei negativi (p=0,001), con un titolo sierico mediano del farmaco molto più basso nei positivi (0,09 vs 5,35 µg/mL, p<0,001).

La durata di malattia ha mostrato una interessante associazione: i pazienti ADAB+ nel nostro studio avevano una durata di malattia inferiore (4,13 vs 8,10 anni, p=0,081).

Una ultima associazione è stata infine trovata con l'aplotipo HLA-B27: nessuno dei pazienti ADAB+ risultava positivo al suddetto aplotipo, contro il 53,3% dei negativi (p=0,022).

Tabella 5: fattori associati alla presenza di ADABs

	Missing	ADABs positivi (n = 11)	ADABs negativi (n = 41)	p-value
Sesso femminile (n, %)	0	6 (54,5%)	23 (56,1%)	1,000
Età mediana al baseline (IQR)	0	38,6 (16,2)	55,8 (17,5)	**0,009**
ADABs richiesti Adalimumab (n, %) Infliximab (n, %)	0	 9 (81,8%) 2 (18,2%)	 26 (63,4%) 15 (36,6%)	0,304
csDMARDs associato (n, %)	0	0 (0,0%)	11 (26,8%)	***0,093***
Durata mediana del trattamento (IQR)	0	1,50 (1,68)	2,08 (3,90)	0,235
Farmaco in range terapeutico (n, %)	0	1 (9,1%)	26 (63,4%)	**0,001**
Titolo sierico mediano del farmaco	0	0,09 (0,06)	5,35 (6,76)	**<0,001**
Fenotipo articolare perSpA (n, %) axSpA (n, %)	0	 5 (45,5%) 6 (54,5%)	 29 (70,7%) 23 (56,1%)	 0,156 1,000
BASDAI Mediano (IQR)	0	5,0 (1,03)	5,7 (2,5)	0,554
DAPSA Mediano (IQR)	0	17,9 (3,2)	16,1 (5,9)	0,394
Durata di malattia mediana (IQR)	0	4,13 (6,58)	8,10 (9,10)	***0,081***
Psoriasi (n, %)	0	3 (27,3%)	13 (31,7%)	1,000
MICI (n, %)	0	4 (36,4%)	14 (34,1%)	1,000
HLA-B27 (n, %)	30	0 (0,0%)	8 (53,3%)	**0,022**

Familiarità per psoriasi, MICI o SpA (n, %) Psoriasi (n, %) SpA (n, %) MICI (n, %)	33 26 34 38	2 (66,7%) 2 (50,0%) 1 (33,3%) 0 (0,0%)	12 (75,0%) 4 (18,2%) 4 (26,7%) 5 (41,7%)	1,000 0,218 1,000 0,505
Pregressi csDMARDs Azatioprina (n, %) Idrossiclorochina (n, %) Methotrexate (n, %) Sulfasalazina (n, %) Leflunomide (n, %)	0	 1 (9,1%) 1 (9,1%) 2 (18,2%) 2 (18,2%) 0 (0,0%)	 0 (0,0%) 0 (0,0%) 12 (29,3%) 6 (14,6%) 1 (2,4%)	 0,212 0,212 0,705 1,000 1,000
Pregressi bDMARDs Etanercept (n, %) Infliximab (n, %) Adalimumab (n, %) Golimumab (n, %) Certolizumab (n, %) Secukinumab (n, %)	0	 1 (9,1%) 2 (18,2%) 3 (27,3%) 0 (0,0%) 1 (9,1%) 1 (9,1%)	 3 (7,3%) 6 (14,6%) 14 (34,1%) 1 (2,4%) 1 (2,4%) 2 (4,9%)	 1,000 1,000 1,000 1,000 0,381 0,518
ANA positività prima dell'inizio delle linee con bDMARDs (n, %)	25	4 (57,1%)	6 (30,0%)	0,365
BMI > 30 kg/m^2 (n, %)	14	3 (50,0%)	12 (37,5%)	0,663
Scelta successiva Terapia invariata (n, %) Recycling (n, %) Swapping (n, %)	0	 1 (9,1%) 5 (45,5%) 5 (45,5%)	 16 (39,0%) 13 (31,7%) 12 (29,3%)	 **0,078** 0,482 0,470

Abbiamo poi analizzato i fattori predittivi per la riduzione del 50% del dato clinimetrico a 6 mesi.

Sono stati confrontati 14 pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo con 22 che non lo hanno raggiunto.

Il tipo di farmaco utilizzato non ha mostrato differenze significative: adalimumab è stato utilizzato nel 78,6% dei responder e nel 63,6% dei non responder, infliximab rispettivamente nel 21,4% e nel 36,4% (p=0,467).

La presenza di csDMARDs concomitanti è risultata più frequente nei responder (28,6% vs 13,6%), ma senza significatività statistica (p=0,394).

Il fenotipo articolare non ha mostrato differenze significative: forme periferiche nel 78,6% dei responder e nel 63,6% dei non responder, forme assiali nel 59,1% dei non responder e nel 42,9% dei responder.

Gli indici clinimetrici al basale non hanno influenzato l'esito: BASDAI mediano 5,43 nei responder e 4,55 nei non responder (p=0,517), DAPSA rispettivamente 16,5 e 17,5 (p=1,000).

L'HLA-B27 non ha mostrato correlazioni, con dati disponibili solo per pochi pazienti.

La durata della malattia è risultata invece significativa, con un'età mediana di 2,71 anni nei responder vs 9,46 anni nei non responder (p=0,023).

L'uso di adalimumab come terapia pregressa è risultato significativamente più frequente nei non responder rispetto ai pazienti responder (45,5% vs 7,1%, p=0,025).

Per quanto riguarda le scelte terapeutiche successive lo swapping è stato più frequente nei responder (57,1% vs 4,5%, p=0,073). Inoltre l'impiego di JAK inibitori è risultato significativamente più frequente nei responder (42,9% vs 22,7%, p=0,008) mentre l'impiego di inibitori di IL-23 è stato più comune nei non responder (13,6% vs 0%, p=1).

Tabella 6: predittori di risposta alla scelta terapeutica di almeno il 50% a 6 mesi dalla clinimetria al basale

	Missing	Riduzione del ≥50% a 6 mesi (n = 14)	Riduzione <50% a 6 mesi (n = 22)	p-value
Sesso femminile (n, %)	0	7 (50,0%)	15 (68,2%)	0,314
Età mediana al baseline (IQR)	0	47,5 (18,5)	52,4 (18,5)	0,441
ADABs richiesti Adalimumab (n, %) Infliximab (n, %)	0	 11 (78,6%) 3 (21,4%)	 14 (63,6%) 15 (36,4%)	0,467
csDMARDs associato (n, %)	0	4 (28,6%)	3 (13,6%)	0,394
Durata mediana del trattamento (IQR)	0	1,63 (2,59)	2,31 (3,52)	0,133
Positività ADABs (n, %)	0	4 (28,6%)	4 (18,2%)	0,683
Farmaco in range terapeutico (n, %)	0	5 (35,7%)	13 (59,1%)	0,171
Titolo sierico mediano degli ADABs	0	0,54 (12,8)	0,10 (1,42)	0,455
Titolo sierico mediano del farmaco	0	1,85 (7,80)	4,52 (7,59)	0,592
Fenotipo articolare perSpA (n, %) axSpA (n, %)	0	 11 (78,6%) 6 (42,9%)	 14 (63,6%) 13 (59,1%)	 0,467 0,341
BASDAI Mediano (IQR)	0	5,43 (1,16)	4,55 (3,57)	0,517
DAPSA Mediano (IQR)	0	16,5 (3,30)	17,5 (6,00)	1,000
Durata di malattia mediana (IQR)	0	2,71 (7,30)	9,46 (8,73)	**0,023**

Psoriasi (n, %)	0	6 (42,9%)	3 (13,6%)	0,111
MICI (n, %)	0	5 (35,7%)	7 (31,8%)	1,000
HLA-B27 (n, %)	21	2 (40,0%)	3 (30,0%)	1,000
Familiarità per psoriasi, MICI o SpA (n, %) Psoriasi (n, %) SpA (n, %) MICI (n, %)	25 18 26 29	4 (80,0%) 2 (33,3%) 4 (80,0%) 0 (0,0%)	5 (83,3%) 3 (25,0%) 0 (0,0%) 2 (50,0%)	1,000 1,000 **0,047** 0,429
Pregressi csDMARDs Azatioprina (n, %) Idrossiclorochina (n, %) Methotrexate (n, %) Sulfasalazina (n, %) Leflunomide (n, %)	0	 1 (7,1%) 0 (0,0%) 4 (28,6%) 3 (21,4%) 1 (7,1%)	 0 (0,0%) 0 (0,0%) 7 (31,8%) 4 (18,2%) 0 (0,0%)	 0,389 1,000 1,000 1,000 0,389
Pregressi bDMARDs Etanercept (n, %) Infliximab (n, %) Adalimumab (n, %) Golimumab (n, %) Certolizumab (n, %) Secukinumab (n, %)	0	 1 (7,1%) 3 (21,4%) 1 (7,1%) 0 (0,0%) 1 (7,1%) 1 (7,1%)	 2 (9,1%) 2 (9,1%) 10 (45,5%) 1 (4,5%) 1 (4,5%) 1 (4,5%)	 1,000 0,357 **0,025** 1,000 1,000 1,000
ANA positività prima dell'inizio delle linee con bDMARDs (n, %)	15	4 (57,1%)	6 (30,0%)	0,673
BMI > 30 kg/m^2 (n, %)	9	3 (50,0%)	12 (37,5%)	0,415
Scelta terapeutica Terapia invariata Recycling anti-TNFα Adalimumab Infliximab Etanercept Certolizumab Golimumab Swapping JAK inibitore Inibitore IL-17 Inibitore IL-23	0	 2 (14,3%) 4 (28,6%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 2 (14,3%) 1 (7,1%) 1 (7,1%) 8 (57,1%) 6 (42,9%) 2 (14,3%) 0 (0,0%)	 7 (31,8%) 10 (45,5%) 1 (4,5%) 1 (4,5%) 5 (22,7%) 1 (4,5%) 1 (4,5%) 5 (22,7%) 1 (4,5%) 3 (13,6%) 1 (4,5%)	 0,432 0,485 1,000 1,000 0,681 1,000 1,000 ***0,073*** **0,008** 1,000 1,000

L'analisi dei predittori di risposta clinica a 12 mesi ha riportato risultati simili ma ha aggiunto al quadro alcune associazioni statisticamente significative.

A 12 mesi infatti, il sesso ha mostrato una correlazione significativa: il 38,5% dei responder era di sesso femminile contro il 73,7% dei non responder (p=0,046).

I livelli sierici di farmaco sono anch'essi risultati statisticamente significativi: il 23,1% dei responder è risultato in range terapeutico rispetto al 68,4% dei non responder (p=0,012). Inoltre

la concentrazione mediana del farmaco è stata significativamente più bassa nei responder (0,75 µg/mL vs 5,90 µg/mL, p=0,017).

L'uso di adalimumab come terapia pregressa è risultato significativamente più frequente nei non responder (47,4% vs 7,7%, p=0,024) mentre gli altri farmaci biologici non hanno mostrato correlazioni.

Segnaliamo invece come la durata di malattia non si sia confermata come parametro significativo a 12 mesi.

Tabella 7: predittori di risposta alla scelta terapeutica di almeno il 50% a 12 mesi dalla clinimetria al basale

	Missing	Riduzione del ≥50% a 12 mesi (n = 13)	Riduzione <50% a 12 mesi (n = 19)	p-value
Sesso femminile (n, %)	0	5 (38,5%)	14 (73,7%)	0,046
Età mediana al baseline (IQR)	0	48,7 (19,5)	55,8 (21,6)	0,484
ADABs richiesti Adalimumab (n, %) Infliximab (n, %)	0	 9 (69,2%) 4 (30,8%)	 13 (68,4%) 6 (31,6%)	1,000
csDMARDs associato (n, %)	0	4 (30,8%)	2 (10,5%)	0,194
Durata mediana del trattamento (IQR)	0	1,64 (4,69)	2,26 (1,32)	0,677
Positività ADABs (n, %)	0	4 (30,8%)	2 (10,5%)	0,194
Farmaco in range terapeutico (n, %)	0	3 (23,1%)	13 (68,4%)	0,012
Titolo sierico mediano degli ADABs	0	3,22 (15,8)	0,10 (0,46)	*0,074*
Titolo sierico mediano del farmaco	0	0,75 (3,88)	5,90 (6,06)	0,017
Fenotipo articolare perSpA (n, %) axSpA (n, %)	0	 9 (69,2%) 6 (46,2%)	 14 /73,7%) 10 (52,6%)	 1,000 1,000
BASDAI Mediano (IQR)	0	5,00 (1,93)	5,58 (2,24)	0,958
DAPSA Mediano (IQR)	0	17,3 (3,50)	16,5 (5,70)	0,559
Durata di malattia mediana (IQR)	0	3,46 (5,79)	9,23 (6,87)	0,157
Psoriasi (n, %)	0	5 (38,5%)	3 (15,8%)	0,219
MICI (n, %)	0	6 (46,2%)	6 (31,6%)	0,473

HLA-B27 (n, %)	19	2 (33,3%)	2 (28,6%)	1,000
Familiarità per psoriasi, MICI o SpA (n, %)	26	2 (66,7%)	5 (83,3%)	1,000
Psoriasi (n, %)	17	2 (40,0%)	1 (10,0%)	0,242
SpA (n, %)	23	2 (66,7%)	2 (33,3%)	0,524
MICI (n, %)	26	0 (0,0%)	2 (40,0%)	1,000
Pregressi csDMARDs	0			
Azatioprina (n, %)		1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,406
Idrossiclorochina (n, %)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Methotrexate (n, %)		2 (15,4%)	8 (42,1%)	0,141
Sulfasalazina (n, %)		2 (15,4%)	5 (26,3%)	0,671
Leflunomide (n, %)		1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,406
Pregressi bDMARDs	0			
Etanercept (n, %)		0 (0,0%)	3 (15,8%)	0,253
Infliximab (n, %)		3 (23,1%)	2 (10,5%)	0,375
Adalimumab (n, %)		1 (7,7%)	9 (47,4%)	0,024
Golimumab (n, %)		0 (0,0%)	1 (5,3%)	1,000
Certolizumab (n, %)		1 (7,7%)	1 (5,3%)	1,000
Secukinumab (n, %)		1 (7,7%)	1 (5,3%)	1,000
ANA positività prima dell'inizio delle linee con bDMARDs (n, %)	13	3 (37,5%)	5 (45,5%)	1,000
BMI > 30 kg/m^2 (n, %)	8	4 (50,0%)	5 (31,3%)	0,412
Scelta terapeutica	0			
Terapia invariata		2 (15,4%)	6 (31,6%)	0,420
Recycling anti-TNFα		4 (30,8%)	10	0,289
Adalimumab		1 (7,7%)	(52,6%)	0,406
Infliximab		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Etanercept		1 (7,7%)	1 (5,3%)	0,195
Certolizumab		0 (0,0%)	6 (31,6%)	0,253
Golimumab		2 (15,4%)	3 (15,8%)	0,157
Swapping		7 (53,8%)	0 (0,0%)	0,049
JAK inibitore		6 (46,2%)	3 (15,8%)	0,010
Inibitore IL-17		1 (7,7%)	1 (5,3%)	1,000
Inibitore IL-23		0 (0,0%)	2 (10,5%)	1,000
			0 (0,0%)	

In ultimo abbiamo studiato i possibili predittori di risoluzione dell'evento avverso al controllo successivo.

Sono stati confrontati 5 pazienti nei quali l'evento si è risolto con 8 pazienti nei quali l'evento è persistito.

Il sesso e l'età mediana al baseline non hanno dimostrato associazioni significative, così come il tipo di farmaco utilizzato: adalimumab è stato utilizzato nel 62,5% dei pazienti con risoluzione e nel 60% dei pazienti con persistenza; infliximab rispettivamente nel 37,5% e nel 40%.

La durata del trattamento è risultata maggiore nei pazienti con risoluzione (2,07 anni vs 0,63), senza significatività statistica (p=0,435).

La positività HLA-B27, la familiarità, le terapie pregresse (csDMARDs o biologici), la positività ANA e l'obesità non hanno mostrato associazioni significative con la risoluzione degli eventi.

Segnaliamo invece come parametro significativo la concentrazione mediana del farmaco, risultata significativamente più bassa nei pazienti con risoluzione dell'evento avverso (1,68 µg/mL vs 9,40 µg/mL, p=0,015).

Tabella 8: predittori di risoluzione dell'evento avverso al controllo successivo

	Missing	Risoluzione evento avverso (n = 5)	Persistenza evento avverso (n = 8)	p-value
Sesso femminile (n, %)	0	4 (50,0%)	4 (80,0%)	0,565
Età mediana al baseline (IQR)	0	51,3 (18,7)	58,3 (23,9)	0,523
ADABs richiesti Adalimumab (n, %) Infliximab (n, %)	0	 5 (62,5%) 3 (37,5%)	 3 (60,0%) 2 (40,0%)	1,000
csDMARDs associato (n, %)	0	1 (12,5%)	2 (40,0%)	0,510
Durata mediana del trattamento (IQR)	0	2,07 (3,47)	0,63 (2,96)	0,435
Positività ADABs (n, %)	0	3 (37,5%)	0 (0,0%)	0,230
Farmaco in range terapeutico (n, %)	0	2 (25,0%)	4 (80,0%)	0,102
Titolo sierico mediano degli ADABs	0	0,10 (68,7)	0,10 (1,16)	0,739
Titolo sierico mediano del farmaco	0	1,68 (3,79)	9,40 (6,11)	**0,015**
Fenotipo articolare perSpA (n, %) axSpA (n, %)	0	 4 (50,0%) 5 (62,5%)	 3 (60,0%) 3 (60,0%)	 1,000 1,000
Durata di malattia mediana (IQR)	0	5,09 (8,65)	4,85 (6,18)	0,749
Psoriasi (n, %)	0	4 (50,0%)	2 (40,0%)	1,000
MICI (n, %)	0	2 (25,0%)	3 (60,0%)	0,293
HLA-B27 (n, %)	7	1 (25,0%)	2 (100,0%)	0,400
Familiarità per psoriasi, MICI o SpA (n, %) Psoriasi (n, %) SpA (n, %) MICI (n, %)	6 6 6 7	3 (75,0%) 0 (0,0%) 1 (25,0%) 2 (66,7%)	2 (66,7%) 1 (33,3%) 0 (0,0%) 1 (33,3%)	1,000 0,429 1,000 1,000
Pregressi csDMARDs Azatioprina (n, %) Idrossiclorochina (n, %) Methotrexate (n, %)	0	 0 (0,0%) 1 (12,5%) 2 (25,0%)	 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	 1,000 1,000 0,487

Sulfasalazina (n, %)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Leflunomide (n, %)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Pregressi bDMARDs	0			
Etanercept (n, %)		1 (12,5%)	0 (0,0%)	1,000
Infliximab (n, %)		1 (12,5%)	2 (40,0%)	0,510
Adalimumab (n, %)		3 (37,5%)	2 (40,0%)	1,000
Golimumab (n, %)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Certolizumab (n, %)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Secukinumab (n, %)		1 (12,5%)	0 (0,0%)	1,000
ANA positività prima dell'inizio delle linee con bDMARDs (n, %)	8	1 (25,0%)	0 (0,0%)	1,000
BMI > 30 kg/m^2 (n, %)	5	3 (60,0%)	1 (33,3%)	1,000
Scelta terapeutica	0			
Terapia invariata		4 (50,0%)	3 (60,0%)	1,000
Recycling anti-TNFα		3 (37,5%)	0 (0,0%)	0,231
Adalimumab		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Infliximab		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Etanercept		1 (12,5%)	0 (0,0%)	1,000
Certolizumab		2 (25,0%)	0 (0,0%)	0,487
Golimumab		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Swapping		1 (12,5%)	3 (40,0%)	0,510
JAK inibitore		1 (12,5%)	1 (20,0%)	1,000
Inibitore IL-17		0 (0,0%)	1 (20,0%)	0,385
Inibitore IL-23		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000

DISCUSSIONE

Il primo obiettivo del nostro studio era valutare la prevalenza di anticorpi anti-farmaco (ADABs) verso infliximab (IFX) o adalimumab (ADA) in una popolazione di pazienti affetti da spondiloartrite periferica e/o assiale in corrispondenza di un sospetto evento avverso farmaco-relato o ad un'inefficacia secondaria.

La positività agli ADABs è stata osservata in 11 pazienti su 52 (21,2%), con proporzioni quasi identiche nei due gruppi "inefficacia secondaria" ed "evento avverso" (21,1% vs 21,4%).

Il secondo obiettivo del nostro studio era valutare la presenza di fattori associati alla positività per ADABs al baseline (dati riassunti nella Tabella 5), confrontando i pazienti ADAB+ con quelli ADAB–

L'età si è rivelata essere un parametro significativo: i pazienti ADAB+ avevano un'età mediana di 38,6 anni rispetto ai 55,8 anni dei negativi (p=0,009). Questo associazione è stata individuata

anche da Ediboğlu et al.[51], nel suo studio comprendente 180 pazienti con axSpA: l'età più bassa è stata associata ad un maggiore rischio di sviluppare ADABs (B = −0,03; p = 0,04).
Dati contrastanti sono invece stati rinvenuti nello studio di Shehab et al. [52] su pazienti con IBD, nel quale l'età più avanzata è stata correlata a livelli più elevati di ADABs contro infliximab (p = 0,036). Nessuna associazione in tal senso è stataa invece individuata per adalimumab.
Tali differenze potrebbero essere imputabili alle differenze nelle patologie prese in esame dai due studi.
Un' altro concetto rilevante emerso dal nostro studio riguarda i livelli farmacologici: solo il 9,1% degli ADAB+ è risultato essere in range terapeutico per il proprio farmaco, rispetto al 63,4% dei negativi (p=0,001), con un titolo sierico mediano del farmaco molto più basso nei positivi (0,09 vs 5,35 μg/mL, p<0,001). Questi dati sembrano suggerire che la presenza di ADABs si associa ad una ridotta esposizione farmacologica.
Questo risultato non è isolato, ma trova riscontro in diversi studi precedenti. In particolare, nell'articolo The New Test for Monitoring Infliximab Therapy: From Laboratory to Clinical Practice (De Santis, Melegari et al., 2018)[35], gli autori hanno riscontrato nei pazienti ADA-positivi titoli sierici medi di infliximab nettamente inferiori rispetto ai pazienti ADA-negativi, sia nei campioni reumatologici (2,19 ± 1,95 μg/ml vs valori significativamente più alti, p=0,01) sia in quelli gastroenterologici (5,36 ± 8,78 μg/ml, p=0,02). Questi dati sembrano confermare in maniera robusta il legame tra immunogenicità e ridotta disponibilità del farmaco in circolo.
Nel nostro studio la positività per HLA-B27 è risultata essere un altro parametro da tenere in considerazione: nessuno dei pazienti ADAB+ è risultato positivo, contro il 53,3% dei negativi (p=0,022), suggerendo che l'assenza di HLA-B27 possa predisporre allo sviluppo di anticorpi. Alcuni altri studi hanno suggerito una relazione tra la negatività per HLA-B27 e lo sviluppo di ADAB nei pazienti con SpA. Nikas et al.[53]in una review, ha concluso che la negatività per HLA-B27 possa associarsi a maggiore immunogenicità mentre Kristensen et al.[54]ha mostrato che la risposta ai TNFi è meno favorevole nei pazienti HLA-B27 negativi, suggerendo in maniera indiretta un possibile legame tra risposta farmacologica sfavorevole e sviluppo di anticorpi anti-farmaco.
Nel nostro studio nessun paziente ADAB+ assumeva un csDMARDs in associazione, contro il 26,8% degli ADAB– (p=0,093), dato che, pur statisticamente non significativo, sembra confermare la tendenza protettiva dei csDMARDs rispetto allo sviluppo di immunogenicità, come evidenziato dalla meta-analisi di Melegari et al. [18], nella quale è emerso come i pazienti co-trattati con MTX avessero un rischio ridotto del 35% di sviluppare ADABs. Inoltre, anche

nella recente metanalisi di Mahmoud et al. è stato evidenziato come l'uso concomitante di metotrexato sia associato ad un ridotto sviluppo di ADAB nei pazienti con artrite reumatoide e spondiloartrite (OR = 0,472; IC95% 0,324–0,689; PI95% 0,16–1,39)[55].
Anche la durata di malattia sembra essere un parametro da considerare: i pazienti ADAB+ nel nostro studio avevano una durata di malattia inferiore (4,13 vs 8,10 anni, p=0,081). A oggi, non sono disponibili in letteratura studi che confermino questo dato né studi che riportino risultati opposti. Pertanto, il nostro risultato necessita di ulteriori approfondimenti.
Il farmaco utilizzato non appare determinante, anche se la maggioranza dei pazienti ADAB+ era in trattamento con adalimumab (81,8% vs 63,4% negli ADAB–, p=0,304). Altri studi, ad esempio la meta-analisi di Melegari et al.[18], hanno invece evidenziato una maggiore immunogenicità di infliximab legata probabilmente alla natura chimerica dell'anticorpo. Le terapie pregresse non hanno mostrato associazioni rilevanti: l'uso di csDMARDs è risultato sovrapponibile, e lo stesso vale per i biologici precedenti, anche se i pazienti ADAB+ hanno una leggera tendenza ad aver ricevuto più spesso infliximab e adalimumab in passato.
Infine, le scelte terapeutiche successive hanno mostrato una differenza non significativa ma interessante: i pazienti ADAB+ hanno più spesso modificato la terapia con recycling (45,5%) o swapping (45,5%), mentre quelli ADAB– hanno più frequentemente mantenuto la terapia invariata (39,0%).

Terzo ed ultimo obiettivo del nostro studio era analizzare i fattori predittivi per risoluzione dell'evento avverso e per riduzione del 50% del dato clinimetrico a 6 e a 12 mesi. Tale aspetto appare meno esplorato nella letteratura esistente; in questo senso, i dati raccolti offrono un contributo preliminare che potrebbe rappresentare la base per studi futuri.
La risposta clinica a 6 mesi, definita come una riduzione ≥50% degli indici clinimetrici rispetto al basale, è stata analizzata confrontando i pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo con quelli che non lo hanno raggiunto.
Il tipo di farmaco utilizzato non ha mostrato differenze significative (adalimumab: 78,6% vs 63,6%; infliximab: 21,4% vs 36,4%, p=0,467) così come l'utilizzo di csDMARDs concomitanti (28,6% vs 13,6%, p=0,394), il fenotipo articolare (forme periferiche 78,6% vs 63,6%; forme assiali 42,9% vs 59,1%), gli indici clinimetrici al basale (BASDAI mediano 5,43 vs 4,55, p=0,517; DAPSA 16,5 vs 17,5, p=1,000), l'HLA-B27, la familiarità e le terapie pregresse con csDMARDs.
Un dato significativo riguarda invece la durata della malattia: i responder nel nostro studio presentavano una durata mediana di malattia di 2,71 anni rispetto ai 9,46 anni dei non responder

(p=0,023). Questo risultato suggerisce come una malattia meno cronicizzata favorisca il raggiungimento di una risposta clinica sostanziale.
Tra i farmaci utilizzati come linee terapeutiche pregresse, i biologici hanno riportato un'associazione significativa. In particolare l'uso pregresso di adalimumab è stato associato ad una minore probabilità di risposta favorevole (7,1% nei responder vs 45,5% nei non responder, p=0,025). Ciò sembra indicare che l'esposizione pregressa a questo farmaco può ridurre le chances di efficacia delle linee terapeutiche successive.
Per quanto riguarda le strategie terapeutiche successive, lo swapping è risultato più frequente nei responder (57,1% vs 4,5%, p=0,073). In particolare, l'impiego di JAK inibitori si è associato in maniera significativa a una migliore risposta clinica (42,9% vs 22,7%, p=0,008), evidenziando come il passaggio a farmaci con un diverso meccanismo d'azione rappresenti un'opzione terapeutica più efficace.
In sintesi i nostri dati dimostrano che i pazienti con durata di malattia più breve hanno una maggiore probabilità di ottenere una risposta clinica sostenuta, mentre la pregressa esposizione ad adalimumab riduce le chances di risposta terapeutica. Inoltre, lo swapping verso farmaci con diverso meccanismo, in particolare gli inibitori di JAK, sembra associarsi a migliori risultati clinici a 6 mesi.

È stata poi analizzata la risposta clinica a 12 mesi, definita come una riduzione ≥50% degli indici clinimetrici rispetto al basale (dati riassunti nella Tabella 7).
A 12 mesi il sesso comincia a mostrare un'associazione significativa: solo il 38,5% dei responder era di sesso femminile, contro il 73,7% dei non responder (p=0,046), suggerendo che il sesso maschile abbia maggiori probabilità di mantenere una risposta clinica a lungo termine.
A 12 mesi i livelli sierici di farmaco sono apparsi decisivi: solo il 23,1% dei responder è risultato essere in range terapeutico rispetto al 68,4% dei non responder (p=0,012). Inoltre, la concentrazione mediana del farmaco è apparsa significativamente più bassa nei responder (0,75 µg/mL vs 5,90 µg/mL, p=0,017). Questi dati suggeriscono come una risposta clinica a lungo termine si accompagni paradossalmente a livelli circolanti più bassi del farmaco, probabilmente perché i pazienti rispondenti hanno un consumo periferico del farmaco maggiore.
Da notare invece come a 12 mesi la durata della malattia non si sia confermata come un parametro significativo e le terapie pregresse con csDMARDs non si siano rivelate differenti tra i gruppi.
Per quanto riguarda le linee terapeutiche pregresse abbiamo osservato che l'uso di adalimumab come terapia pregressa è risultato più frequente nei non responder (47,4% vs 7,7%, p=0,024),

confermando che l'esposizione a questo farmaco riduce le probabilità di successo del trattamento.

Per quanto riguarda le scelte terapeutiche, i responder hanno ricorso significativamente più spesso allo swapping (53,8% vs 0%, p=0,049). In particolare, l'impiego di JAK inibitori è risultato significativamente più frequente nei responder (46,2% vs 15,8%, p=0,010), suggerendo un'efficacia superiore rispetto ad altri meccanismi. I non responder, invece, hanno mostrato una tendenza maggiore a rimanere in recycling anti-TNF (52,6% vs 30,8%), senza significatività statistica.

Per quanto concerne la risoluzione degli eventi avversi farmaco-correlati (Tabella 8), il dato più rilevante riguarda i livelli sierici di farmaco: solo il 25% dei pazienti con risoluzione dell'evento avverso è risultato in range terapeutico contro l'80% dei pazienti con persistenza dell'evento (p=0,102). Inoltre, la concentrazione mediana del farmaco è risultata significativamente più bassa nei casi con risoluzione (1,68 µg/mL vs 9,40 µg/mL, p=0,015). Riteniamo questo dato suggerisca che livelli più alti di farmaco possono essere associati al mantenimento dell'evento avverso, mentre una riduzione dell'esposizione farmacologica può favorirne la risoluzione.

Gli altri parametri analizzati non hanno mostrato relazioni significative: sesso, età mediana (51,3 vs 58,3 anni, p=0,523), tipo di farmaco (adalimumab 62,5% vs 60%; infliximab 37,5% vs 40%), durata del trattamento (2,07 vs 0,63 anni, p=0,435), positività HLA-B27, familiarità, terapie pregresse (csDMARDs o biologici), positività ANA e obesità. Bisogna però segnalare le limitazioni legate alla numerosità ridotta del campione, che può evidentemente limitare la possibilità di rilevare associazioni deboli.

Le scelte terapeutiche successive evidenziano che il mantenimento della terapia invariata è frequente nei casi di risoluzione (50%), mentre la persistenza dell'evento si associa più spesso allo swapping verso altri meccanismi (40%). Anche se le associazioni in questo caso non sono statisticamente significativ, la tendenza osservata potrebbe suggerire differenze clinicamente rilevanti che richiedono conferma in coorti più ampie.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha dimostrato come la prevalenza di anticorpi anti-farmaco (ADABs) sia notevole, in particolare per quanto concerne farmaci biologici antiTNFa come Infliximab ed Adalimumab. Considerata l'associazione evidente in letteratura tra la presenza di suddetti anticorpi e la perdita di efficacia farmacologica o insorgenza di eventi avversi farmaco-relati, come autori di questo studio riteniamo potenzialmente utile l'implementazione nella pratica

clinica di determinazioni periodiche dei livelli sierici di ADABs, quantomeno in quei pazienti che sviluppino fenomeni di inefficacia o effetti indesiderati farmaco-correlati.

L'analisi dei fattori associati alla presenza di titoli sierici rilevabili di ADABs ha evidenziato la correlazione con parametri già noti come l'età al baseline, la presenza di bassi titoli farmacologici e la negatività per l'aplotipo HLAB27.

Sono stati inoltre portate alla luce associazioni inedite come quella con la durata di malattia, risultata inferiore nei pazienti ADABs positivi.

Il nostro lavoro ha poi approfondito lo studio dei fattori predittivi per la riduzione degli indici di attività di malattia a 6 e a 12 mesi e per la risoluzione degli eventi avversi farmaco-correlati. Gli elementi più significativi sono risultati essere la durata di malattia, l'utilizzo pregresso del farmaco adalimumab, il titolo sierico del farmaco e soprattutto l'impiego nella pratica clinica del swapping a JAKi, che è apparsa la strategia terapeutica più vincente in termini di riduzione degli indici di attività di malattia.

BIBLIOGRAFIA

[1] Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 2005 Jul;17(4):395-9.

[2] Sen R, Goyal A, Hurley JA. Seronegative Spondyloarthropathy. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29083692.

[3] Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Aug;65(8):1299-306.

[4] Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. Curr Rheumatol Rep. 2013 Sep;15(9):351

[5] S. Ramiro, E. Nikiphorou, A. Sepriano, A. Ortolan, C. Webers, X. Baraliakos, *et al.* ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update

[6] Lynde CW, Beecker J, Dutz J, et al. Treating to Target(s) With Interleukin-17 Inhibitors. J Cutan Med Surg 2019; 23(2_suppl): 3S-34S

[7] Chan J, Gladman D. Oral treatment options for AS and PsA: DMARDs and small-molecule inhibitors. Best practice & research Clinical rheumatology 2018; 32(3): 415-26.

[8] van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASASEULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(6): 978-91.

[9] Vincent, FB; Morand, EF; Murphy, K.; Mackay, F.; Mariette, X.; Marcelli, C. Anticorpi anti-farmaco (ADAb) per agenti di ottimizzazione specifici del fattore di necrosi tumorale (TNF) nelle malattie infiammatorie croniche: un problema reale, una prospettiva clinica. *Ann. Rheum. Dis.* 2013 , *72* , 165–178.

[10] Ulitzka M., Carrara S. C., Grzeschik J., et al. Engineering therapeutic antibodies for patient safety: tackling the immunogenicity problem[J]. Protein Engineering Design and Selection, 2020: 33

[11] Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clin Pharmacol Ther 2012;91:634–46

[12] Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, larssin L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. Arthritis Rheum 2006; 54: 3782-9.
[13] Vincent F,Morand E, Murphy K, Mackay F,Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. Ann Rheum Dis 2013; 72:165–78.
[14] Nielsen OH, AinsworthMA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2013;369:754–62
[15] Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, BattellinoM, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. Autoimmun Rev 2013;12:703–8. GIUSTO
[16] Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006;355:704–12.
[17] Thalayasingam N, Isaac JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 549-67.
[18] Pecoraro V, De Santis E, Melegari A, Trenti T. The impact of immunogenicity of TNFα inhibitors in autoimmune inflammatory disease. A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2017 Jun;16(6):564-575. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.002. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28411169.
[19] Hoxha A, Calligaro A, Tonello M, et al. The clinical relevance of early antiadalimumab antibodies detection in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a prospective multicentre study. Joint Bone Spine 2016; 83: 167-71.
[20] Parikh CR, Ponnampalam JK, Seligmann G, et al. Impact of immunogenicity on clinical efficacy and toxicity profile of biologic agents used for treatment of inflammatory arthritis in children compared to adults. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13
[21] Mehta P, Manson JJ. *What Is the Clinical Relevance of TNF Inhibitor Immunogenicity in the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis?* Frontiers in Immunology. 2020 Apr 7;11:589. doi:10.3389/fimmu.2020.00589
[22] Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* (2005) 34(5 Suppl. 1):19–22. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.005

[23] Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* (2007) 25:40–6.

[24] Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* (2013) 72:1947–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202220

[25] Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J. *et al.* Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* **31**, 299–316 (2017).

[26] Vincent F,Morand E, Murphy K, Mackay F,Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. Ann Rheum Dis 2013;

[27] Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. (2010) 49:633–59. 10.2165/11535960-000000000-00000.

[28] Quistrebert J, Hässler S, Bachelet D, Mbogning C, Musters A, Tak PP, et al. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: a European retrospective multicohort analysis. Semin Arthrit Rheumat. (2019) 48:967–75. 10.1016/j.semarthrit.2018.10.006

[29] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. Ann Rheum Dis. (2010) 69:817–21. 10.1136/ard.2009.112847

[30] Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. Ann Rheum Dis. (2011) 70:284–8. 10.1136/ard.2010.135111

[31] Liu M, Degner J, Davis JW, Idler KB, Nader A, Mostafa NM, et al. Identification of HLA-DRB1 association to adalimumab immunogenicity. PLoS ONE. (2018) 13:e0195325. 10.1371/journal.pone.0195325

[32] Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. a systematic review and meta-analysis. BioDrugs. (2015) 29:241–58. 10.1007/s40259-015-0134-5

[33] Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions:

systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. (2013) 173:1416–28. 10.1001/jamainternmed.2013.7430

[34] Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. (2013) 72:1947–55. 10.1136/annrheumdis-2012-202220

[35] De Santis E, Melegari A, Bonaguri C, Sandri G, Mascia MT, Gaiani F, Pecoraro V, De Angelis G, Trenti T. The New Test for Monitoring Infliximab Therapy: From Laboratory to Clinical Practice. Isr Med Assoc J. 2018 Feb;20(2):91-94. PMID: 29431302.

[36] Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. Front Immunol. 2020 Feb 26;11:312. doi: 10.3389/fimmu.2020.00312. PMID: 32174918; PMCID: PMC7055461.

[37] Felice C, Pugliese D, Papa A, Rapaccini G, Guidi L, Armuzzi A. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF-α agents in inflammatory bowel diseases. Expert Opin Biol Ther 2015;15:1107–17.

[38] Carrascosa J. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. Actas Dermosifiliogr 2013;104:471–9.

[39] Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology. (2007) 69:1391–403. 10.1212/01.wnl.0000277457.17420.b5

[40] Salmon JH, Perotin JM, Morel J, Drame M, Cantagrel A, Ziegler LE, et al. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. Rheumatology. (2018) 57:134–9. 10.1093/rheumatology/kex403

[41] Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. Clin Transl Immunology. (2015) 4:e39. 10.1038/cti.2015.14

[42] Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. Am J Gastroenterol. (2013) 108:962–71. 10.1038/ajg.2013.12

[43] Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. Am J Gastroenterol. (2001) 96:722–9. 10.1111/j.1572-0241.2001.03612.x

[44] Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology. (2011) 50:1445–52. 10.1093/rheumatology/ker124

[45] van Schie KA, Kruithof S, Ooijevaar-de Heer P, Derksen NIL, van de Bovenkamp FS, Saris A, et al. Restricted immune activation and internalisation of anti-idiotype complexes between drug and antidrug antibodies. Ann Rheum Dis. (2018) 77:1471–9. 10.1136/annrheumdis-2018-213299

[46] van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. (2007) 66:253–6. 10.1136/ard.2006.057406

[47] Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. Rheumatology 2013;52:1245–53.

[48] Hoshino M, Yoshio T, Onishi S et al. Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2012;22:532–40.

[49] Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2011;13:R105.

[50] Hoshino M, Yoshio T, Onishi S et al. Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2012;22:532–40.

[51] Durak Ediboğlu E, Çınar M, Kozacı D, Solmaz D, Sargın G, Karadağ Ö, Kınıklı G, Kalyoncu U, Yılmaz S, Şentürk T, Kabadayı G, Keser G, Hatemi G, Kaya K, Özmen M, Yargucu F, Özgüler Y, Cefle A, Gerçik Ö, Kısacık B, Akar S. Factors Associated with the Development of Anti-drug Antibodies to TNFi and the Consequences for Axial Spondyloarthritis: A Two-year Follow-up Study. Eur J Rheumatol. 2024 Oct 14;11(3):364-370. doi: 10.5152/eurjrheum.2024.24013. PMID: 39479725; PMCID: PMC11562142.

[52] Shehab M, Alrashed F. Age as a Predictor of Serum Tumor Necrosis Factor Antagonist Drug and Antidrug Antibody Concentrations in Inflammatory Bowel Disease-A Nationwide Cohort Study. J Clin Med. 2025 Feb 7;14(4):1057. doi: 10.3390/jcm14041057. PMID: 40004589; PMCID: PMC11856510.

[53] Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor drugs in rheumatic diseases F.R. Spinelli, G. Valesini

[54] Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated

with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2010 Nov;69(11):2002-8. doi: 10.1136/ard.2009.124446. Epub 2010 May 28. PMID: 20511613.

[55] Mahmoud I, Bouden S, Charfi R, Abid Y, Dziri C, Ben Sassi M, Rouached L, Tekaya AB, Tekaya R, Saidane O, Abdelmoula L. Prevalence and Impact of Antibodies Against TNF Alpha Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis with Subgroup Analysis. Curr Drug Saf. 2025 Jul 2. doi: 10.2174/0115748863354926250620200719. Epub ahead of print. PMID: 40611412.

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più sincera gratitudine alla Prof.ssa Gilda Sandri, relatrice della mia tesi, per la disponibilità, la competenza e per avermi guidato attentamente in ogni passo durante la realizzazione del presente lavoro.

Un sentito ringraziamento va inoltre al Dott. Gabriele Amati, correlatore, per i preziosi suggerimenti e il supporto costante durante il percorso di ricerca.