

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLA  
SPONDILITE ANCHILOSANTE: EVIDENZE CLINICHE DI  
EFFICACIA E SICUREZZA

RELATORE: CHIAR.MA PROF.SSA SARA DE MARTIN

CO-RELATORE: CHIAR.MO PROF. NICOLA FERRI

LAUREANDA: MARTINA RESTIOTTO

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024



*A mio Zio Giorgio,  
perchè  
continui ad esserci,  
e, perché,  
in silenzio,  
te l'avevo promesso.*

*A mia sorella Erika,  
la persona più forte che conosca,  
per aver sempre,  
e dico sempre, fatto il tifo per me,  
e, perché,  
alla fine,  
ti dedicherò sempre tutto.*



## RIASSUNTO

Le spondiloartriti (SpA) sono un insieme di malattie reumatiche infiammatorie, classificate, secondo l'ASAS (Associazione Scientifica Internazionale per le Spondiloartriti), in SpA assiali e SpA periferiche: la spondilite anchilosante (SA) rientra tra le SpA assiali ed è una patologia cronica, reumatologica di tipo infiammatorio che si manifesta attraverso una rigidità progressiva della colonna vertebrale, delle articolazioni sacro-iliache e può coinvolgere le strutture extra-articolari.

Nell'elaborato seguente è stata, quindi, descritta la patologia della SA, considerando l'incidenza, l'impatto in ambito sociale e lavorativo, il quadro clinico e la diagnosi. Si è poi posta l'attenzione anche alla patogenesi e quindi alle mutazioni genetiche responsabili della SA, in particolare quella relativa all'allele HLA-B27.

È stata, poi, analizzata la terapia che prevede il trattamento non-farmacologico e farmacologico: il primo prevede, oltre alla fisioterapia, l'esercizio fisico e l'educazione del paziente, il trattamento farmacologico, invece, l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), di glucocorticoidi, di DMARD (farmaci antireumatici modificanti la malattia) e di farmaci biologici inibitori del *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF- $\alpha$ ).

Ci si è, poi, concentrati sull'uso di due farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$ , ovvero adalimumab e certolizumab pegol, per i quali si sono analizzati gli aspetti relativi alla farmacocinetica, farmacodinamica, interazioni con altri farmaci e, infine, al profilo di efficacia e sicurezza.

Entrambi i farmaci hanno dimostrato di migliorare i sintomi e la qualità di vita dei pazienti e, per quanto riguarda la sicurezza, gli effetti collaterali sono risultati simili tra loro.

In conclusione, la terapia biologica con inibitori del TNF- $\alpha$  rappresenta, ad oggi, un ottimo approccio nel trattamento della spondilite anchilosante, offrendo una gestione dei sintomi più efficace e migliorando la qualità della vita dei pazienti affetti da questa malattia cronica e debilitante.



## ABSTRACT

Spondyloarthritides (SpA) are a group of inflammatory rheumatic diseases, classified by the ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) into axial SpA and peripheral SpA: ankylosing spondylitis (AS) falls within axial SpA and is a chronic, inflammatory rheumatological condition that manifests through progressive stiffness of the spine, sacroiliac joints, and can involve extra-articular structures.

In the following document, the pathology of AS has been described, considering its incidence, social and occupational impact, clinical presentation, and diagnosis. Attention has also been given to pathogenesis, particularly focusing on genetic mutations responsible for AS, especially the HLA-B27 allele.

The therapy has been analyzed, covering both non-pharmacological and pharmacological treatments: the first one includes physical therapy, exercise and patient education, while pharmacological treatment involves the use of NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), glucocorticoids, DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs), and biological drugs that inhibit Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ).

The focus has, then, been on the use of two biological anti-TNF- $\alpha$ , namely adalimumab and certolizumab pegol, for which, aspects related to pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions, and finally, efficacy and safety profiles, have been analyzed.

Both drugs have demonstrated efficacy in improving symptoms and quality of life for patients, and, regarding safety, the side effects were similar.

In conclusion, biological therapy with TNF- $\alpha$  inhibitors currently represents an excellent approach in the treatment of ankylosing spondylitis, offering more effective symptom management and improving the quality of life for patients suffering from this chronic and debilitating disease.



# SOMMARIO

1.	INTRODUZIONE.....	11
1.1.	LE SPONDILOARTRITI.....	11
1.2.	LA SPONDILITE ANCHILOSANTE.....	12
1.2.1.	DESCRIZIONE .....	12
1.2.2.	INCIDENZA .....	12
1.2.3.	QUADRO CLINICO .....	14
1.2.4.	PATOGENESI.....	19
1.2.5.	DIAGNOSI .....	24
2.	TERAPIA.....	31
2.1.	TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO .....	34
2.2.	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO .....	38
2.2.1.	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI .....	40
2.2.2.	GLUCOCORTICOIDI.....	41
2.2.3.	DMARD.....	42
2.2.4.	TERAPIA BIOLOGICA.....	44
2.2.4.1.	TNF- $\alpha$ .....	45
2.2.4.2.	TNFi (o ANTI-TNF- $\alpha$ ) .....	51
3.	TERAPIE BIOLOGICHE TNFi A CONFRONTO.....	54
3.1.	ADALIMUMAB .....	54
3.1.1.	FARMACOCINETICA .....	56
3.1.2.	FARMACODINAMICA .....	58
3.1.3.	INTERAZIONE CON FARMACI .....	59
3.1.4.	EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA .....	60
3.2.	CERTOLIZUMAB PEGOL.....	69
3.2.1.	FARMACOCINETICA .....	70
3.2.2.	FARMACODINAMICA .....	72
3.2.3.	INTERAZIONE CON FARMACI .....	73
3.2.4.	EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA .....	74
4.	CONCLUSIONI.....	80

5.	RINGRAZIAMENTI.....	83
6.	BIBLIOGRAFIA .....	91

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1. LE SPONDILOARTRITI

Nel 1976, due ricercatori britannici di Leeds, Verna Wright e John Moll (1), coniarono il termine spondiloartrite (SpA) per descrivere un insieme di malattie reumatiche infiammatorie, caratterizzate principalmente dall'interessamento della colonna vertebrale (dal greco *Spóndylos*: 'vertebra') e dalla mancanza di marcatori sierologici, come il fattore reumatoide FR oppure gli anticorpi anti-CCP (anti-peptide citrullinato ciclico) pertanto venne aggiunto il termine "sieronegative"; mentre, la presenza di FR è comunemente associata ad altre forme di artrite che vengono definite, in questo caso, "sieropositive".

Da allora, la definizione è rimasta essenzialmente la stessa e comprende la Spondilite Anchilosante, l'Artrite Psoriasica, le Artriti reattive e quelle associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali. Un gruppo di esperti affiliati all'Associazione Scientifica Internazionale per le Spondiloartriti (ASAS) ha poi avanzato una nuova categorizzazione delle Spondiloartriti (SpA), una suddivisione che distingue tra SpA assiali (con coinvolgimento prevalente della colonna vertebrale e delle articolazioni sacroiliache) e SpA periferiche (caratterizzate dal coinvolgimento prevalente delle articolazioni periferiche). Le SpA assiali (axSpA) sono ulteriormente suddivise in due categorie: le axSpA non radiografiche (nr-axSpA) e le axSpA radiografiche (2).

Nelle nr-axSpa, che sono spesso associate ad artrite sieropositiva, non sono visibili segni di danni strutturali alla colonna vertebrale nelle radiografie standard e i pazienti possono sperimentare sintomi infiammatori ed avere lesioni che si possono rendere evidenti attraverso altri test, come la risonanza magnetica o l'esame clinico (2).

Nelle axSpa, spesso associate ad artrite sieronegativa, le lesioni della colonna vertebrale, che includono la fusione delle vertebre sacroiliache e la formazione di sindesmofia, ossa nuove che si formano lungo il margine delle vertebre, sono visibili attraverso radiografie standard (2).

L'obiettivo principale di questa nuova classificazione è facilitare una diagnosi precoce, anche prima dell'insorgenza dei segni radiografici, i quali talvolta richiedono 7-8 anni per diventare evidenti. Poiché esistono terapie estremamente efficaci per bloccare il progresso della malattia, la diagnosi precoce riveste un ruolo fondamentale. La gestione ed il trattamento delle patologie, sono diverse in funzione alla forma specifica e gravità.

## 1.2. LA SPONDILITE ANCHILOSANTE

### 1.2.1. DESCRIZIONE

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia cronica infiammatoria della colonna vertebrale e rappresenta una forma di artrite caratterizzata da un progressivo e insidioso coinvolgimento dello scheletro assiale, che può provocare una significativa limitazione delle funzioni e della mobilità (3).

Fa parte delle spondiloartriti sieronegative, delle quali è la capostipite e colpisce prevalentemente la colonna assiale, manifestandosi con una serie di segni e sintomi clinici di cui parleremo nel paragrafo 1.2.3.

### 1.2.2. INCIDENZA

Nel gruppo delle malattie reumatiche infiammatorie, la SpA è la diagnosi più comune dopo l'artrite reumatoide. La SA e le SpA indifferenziate<sup>1</sup> (uSpA) sono i sottogruppi più comuni nei paesi occidentali.

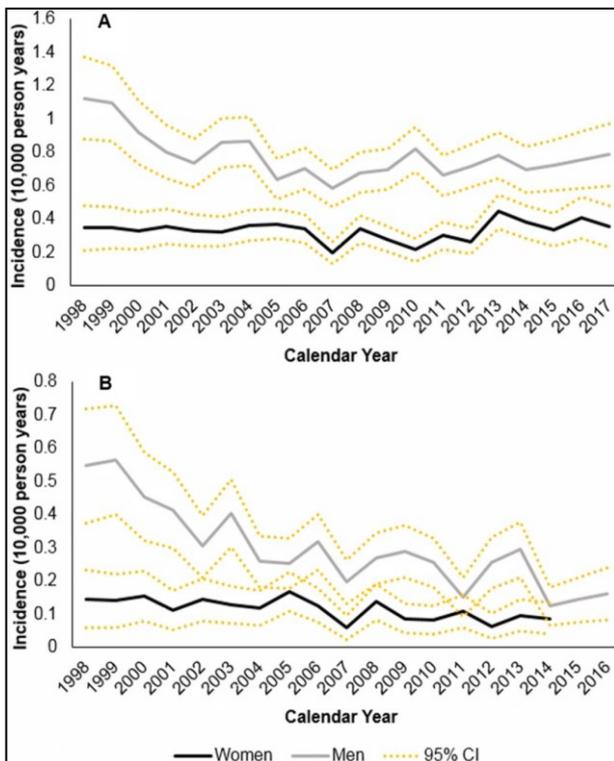
La SA ha un'incidenza 3 volte maggiore nel sesso maschile ed esordisce in genere in pazienti di età compresa tra i 20 e i 40 anni: circa l'80% dei pazienti manifesta i primi sintomi prima dei 30 anni, mentre solo il 5% riceve la diagnosi dopo i 45 anni (4). È 10-20 volte più frequente in parenti

---

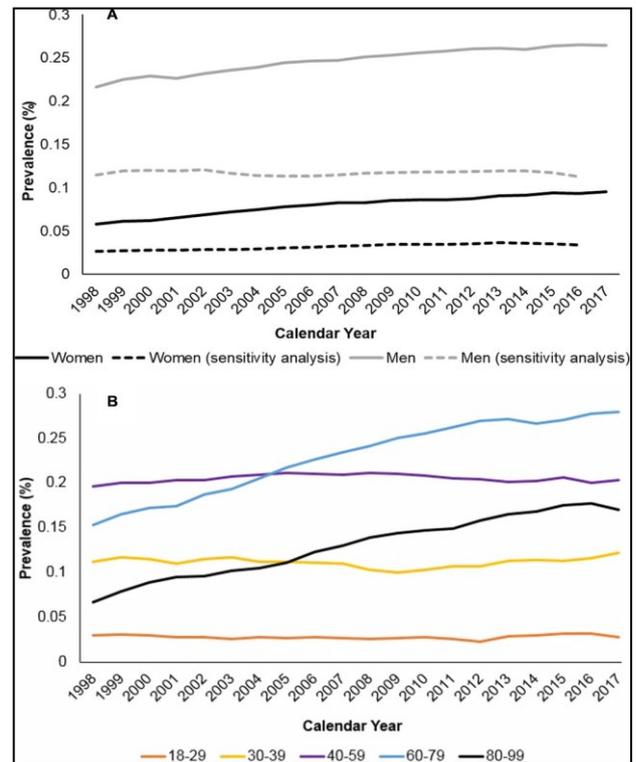
<sup>1</sup> uSpA: Spondiloartriti indifferenziate, ossia un gruppo di malattie infiammatorie croniche che colpiscono principalmente le articolazioni della colonna vertebrale. Queste condizioni si distinguono per la loro mancanza di caratteristiche specifiche che le identificherebbero chiaramente come una delle altre forme di spondiloartrite.

di primo grado di pazienti con SA, rispetto alla popolazione generale. Si stima che il rischio potenziale di sviluppare la SA, per individui con HLA-B27<sup>2</sup> positivi, è di circa il 20% (4).

Per analizzare in maniera più approfondita l'incidenza (Figura 1) e la prevalenza (Figura 2) della SA, riportiamo quattro grafici estratti dallo studio effettuato da Crossfield S. et al, 2021 (5).



**Figura 1:** Tasso di incidenza annuale tra donne e uomini. Tasso di incidenza annuale tra donne e uomini, 1998-2017; (A) tutti i pazienti (N=8.052.546); (B) pazienti nell'analisi di sensibilità (N=7.919.770). Analisi di sensibilità = pazienti con un codice diagnostico o di misurazione della SA aggiuntivo registrato dopo più di 7 giorni (5).



**Figura 2:** Prevalenza percentuale annuale, per sesso e per fascia di età. Prevalenza percentuale annuale della spondilite anchilosante (SA) (A) tra donne e uomini per tutti i pazienti, 1998-2017 (N=8.052.980) e per i pazienti nell'analisi di sensibilità, 1998-2016 (N=7.413.674); (B) per fascia di età tra i pazienti di età compresa tra 18 e 99 anni, 1997-2017 (N=7.532.700) (5).

I ricercatori di questo studio hanno identificato 12.333 pazienti con SA. Dai risultati è emerso come l'incidenza sia diminuita da 0,72 ( $\pm 0,14$ ) per 10.000 pazienti/anno nel 1998 a 0,39 ( $\pm 0,06$ ) nel 2007, con una riduzione significativa solo negli uomini; successivamente, l'incidenza è aumentata

<sup>2</sup> HLA-B27: Human Leukocyte Antigen B27, antigene di superficie cellulare che gioca un ruolo importante nel sistema immunitario umano; proteina coinvolta nella presentazione di peptidi ai linfociti T.

fino a 0,57 ( $\pm 0,11$ ) nel 2017. Al contrario, hanno dimostrato che la prevalenza sia aumentata, tra il 1998 e il 2017, dallo 0,13% ( $\pm 0,006$ ) allo 0,18% ( $\pm 0,006$ ), con un incremento marcato tra le donne, dallo 0,06% ( $\pm 0,05$ ) allo 0,10% ( $\pm 0,06$ ) e i pazienti di età pari o superiore a 60 anni, dallo 0,14% ( $\pm 0,01$ ) allo 0,26% ( $\pm 0,01$ ). Il tempo mediano complessivo, dall'insorgenza dei primi sintomi al rinvio a un reumatologo, è stato di 4,87 anni (IQR<sup>3</sup>=1,42–10,23). Il tempo mediano, dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi, è aumentato tra il 1998 e il 2017 (da 3,62 anni (IQR=1,14–7,07) a 8,31 (IQR=3,77–15,89)) ed è risultato più lungo nelle donne (6,71 (IQR=2,30–12,36)) rispetto agli uomini (5,65 (IQR=1,66–11,20)).

Quindi, considerando quanto sopra, si può dedurre che la SA sia diminuita significativamente tra il 1998 e il 2007, con un aumento tra il 2007 e il 2017 che potrebbe essere spiegato da un miglioramento nel riconoscimento della SA o dalla maggiore fiducia nella diagnosi della SA nel tempo, derivante da una maggiore consapevolezza del mal di schiena infiammatorio e dall'importanza di un trattamento precoce. L'aumento della prevalenza della SA potrebbe indicare un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti. Il persistere del ritardo nel rinvio al reumatologo e nella diagnosi rimane preoccupante, in particolare nelle donne (5).

### 1.2.3. QUADRO CLINICO

Nei soggetti affetti da spondilite anchilosante, l'infiammazione riguarda soprattutto le articolazioni sacro-iliache e la colonna vertebrale, ma può coinvolgere anche le articolazioni periferiche, le articolazioni assiali, le entesi (i punti in cui i tendini e i legamenti si attaccano all'osso), e le strutture extra-articolari come il tratto uveale, il tratto gastro intestinale, il tessuto muco cutaneo e il cuore (4).

---

<sup>3</sup> IQR: *Interquartile Range* (Intervallo Interquartile). È una misura statistica della dispersione dei dati che descrive l'intervallo in cui si trova la metà centrale dei valori di un *dataset*. L'IQR viene calcolato come la differenza tra il terzo quartile (Q3) e il primo quartile (Q1).

La patologia si manifesta con una limitata mobilità spinale, causando anomalie posturali e dolore ai glutei e all'anca; i pazienti accusano mal di schiena notturno e rigidità soprattutto al mattino.

Anche l'artrite periferica, la dattilite (una condizione dolorosa che colpisce le dita delle mani o dei piedi che si verifica quando uno dei tendini che flette il dito diventa infiammato o ingrossato, causando un blocco o un "scatto" durante il movimento del dito) e l'entesite sono associate alla SA.

Riportiamo, a seguire, una tabella relativa ai principali quadri clinici della SA (Tabella 1).

Forme cliniche	Età di esordio	Manifestazioni cliniche articolari tipiche	Manifestazioni extra-articolari
Classica M/F=9/1	II III decade	Lombalgia cronica, dolore infiammatorio al rachide  Sacroileite: dolore gluteo basculante o tipo sciatica mozza  Entesite o infiammazione inserzionali: - costo- sternali - processi spinosi - creste iliache - grandi trocanteri - tuberosità ischiatiche - tubercoli tibiali	Occhio: uveite anteriore, iridociclite  Intestino: lesioni coloileoscopiche 30%  Polmone: fibrosi apicale 2%; ridotte escursioni respiratorie  Cuore/vasi: aortite ascendente con insufficienza aortica, BAV°  Rene/vie urinarie: nefrite iatrogena, nefropatia IgA, prostatite cronica
Tardiva	IV-VI decade	Oligoartrite AAll*	
Femminile		Impegno Periferico Rachide cervicale Osteite pubica	
Giovanile	<16 anni	Oligoartrite AAll*	

\*AAll = arti inferiori  
°BAV = blocco atrio-ventricolare

**Tabella 1:** Principali quadri clinici della SA (6)

Come si può osservare dalla Tabella 1, relativamente alla forma clinica classica, dove l'incidenza maschi/femmine è di 9 a 1 e l'età di esordio tra i 20 e i 30 anni, le principali manifestazioni cliniche articolari tipiche sono rappresentate da: lombalgia cronica, dolore infiammatorio al rachide, sacroileite (dolore gluteo basculante o tipo sciatica mozza), entesite o infiammazione inserzionali.

Passando alla forma clinica tardiva, rappresentata da pazienti sia maschi che femmine, di età compresa tra 40 e 60 anni, la manifestazione clinica articolare tipica è l'oligoartrite AAII (ossia, a carico degli arti inferiori).

Per quanto attiene alla forma clinica femminile, senza precisazione di età, le manifestazioni cliniche articolari tipiche riguardano l'impegno periferico (ossia l'infiammazione o il danno alle articolazioni periferiche, come le piccole articolazioni delle mani e dei piedi), il rachide cervicale e l'osteite pubica (condizione medica caratterizzata dall'infiammazione o dall'irritazione della sinfisi pubica<sup>4</sup>).

L'ultima categoria, ossia la forma clinica giovanile, caratterizzata da una età di esordio inferiore ai 16 anni, prevede come manifestazione clinica articolare tipica l'oligoartrite AAII, come nella tardiva.

Nella Tabella 1 sono riportate, anche, le manifestazioni extra-articolari, comuni a tutte le forme cliniche, a carico di differenti bersagli:

- Occhio: uveite<sup>5</sup> anteriore (infiammazione che coinvolge specificamente l'area anteriore dell'uvea costituita da iride e corpo ciliare) e iridociclite<sup>6</sup>;
- Intestino: lesioni coloileoscopiche (polipi intestinali, ulcerazioni, infezioni, lesioni traumatiche, neoplasie, infiltrazioni);
- Cuore/vasi: aortite<sup>7</sup> ascendente con insufficienza aortica (condizione in cui l'aorta ascendente, ossia la parte dell'aorta che emerge dal cuore, è interessata da

---

<sup>4</sup> Sinfisi pubica: giuntura situata anteriormente tra le due ossa del bacino, chiamate ossa pubiche.

<sup>5</sup> Uveite: infiammazione dell'uvea, che è la parte colorata dell'occhio che comprende l'iride (la parte colorata dell'occhio), il corpo ciliare e la coroide (strato vascolare sotto la retina).

<sup>6</sup> Iridociclite: infiammazione dell'iride e del tessuto circostante.

<sup>7</sup> Aortite: infiammazione di diverse parti dell'aorta, comprese la radice dell'aorta (dove emerge dal cuore) e le sue porzioni ascendente, discendente e addominale.

un'inflammation associata a un difetto nella valvola aortica che causa un riflusso di sangue all'interno del cuore), BAV<sup>8</sup>;

- Rene/vie urinarie: nefrite<sup>9</sup> iatrogena (tipo di nefrite causata da trattamenti medici o interventi chirurgici e non dovuta a cause naturali o patologiche), nefropatia IgA (conosciuta anche come nefropatia a immunoglobulina A, è una malattia renale cronica che si caratterizza per il deposito di immunoglobulina A (IgA) anormale nei reni) e prostatite cronica (condizione caratterizzata da un'inflammation della prostata che persiste per un lungo periodo di tempo, causata da diverse condizioni, tra cui infezioni batteriche ricorrenti, disfunzione del sistema immunitario o altre cause non infettive).

Wenker e Quint (2023), nel loro studio, sono riusciti a stimare i tassi di incidenza per alcune tra le manifestazioni extra-articolari più frequenti: in particolare, hanno stimato che il 50% dei pazienti affetti da SA possono sviluppare la sindrome infiammatoria intestinale, il 30% ( $\pm 5$ ) l'uveite anteriore acuta e il 10% la psoriasi<sup>10</sup> (4).

Nei pazienti affetti da SA, il rischio di malattie cardiovascolari è aumentato, così come si ritengono correlate ad essa le complicanze polmonari, dovute ad una diminuita espansione toracica conseguente alla limitata mobilità spinale (6).

---

<sup>8</sup> BAV: Blocco Atrio Ventricolare.

<sup>9</sup> Nefrite: l'inflammation del tessuto renale, noto come nefrone.

<sup>10</sup> Psoriasi: malattia cronica della pelle che provoca la formazione di chiazze rosse, ispessite e squamose; è una condizione autoimmune.

L'evoluzione naturale della malattia consiste nella perdita della lordosi lombare<sup>11</sup> con atrofia della muscolatura e, per compenso, accentuazione della cifosi toracica<sup>12</sup>, con appiattimento della curva lordotica cervicale (6).

La SA, essendo caratterizzata da dolore cronico e da limitazione fisica, è associata ad una compromissione della qualità della vita, alla quale si accompagnano perdita di autostima e altri aspetti emotivi, come ansia e depressione. Ciò comporta, considerata anche l'incidenza maggiore in individui al di sotto dei 40 anni, un impatto sociale ed economico di notevole importanza. Per gli individui affetti da SA, si osserva una perdita della produttività lavorativa, una diminuzione delle ore lavorate, una perdita di opportunità professionali e un pensionamento anticipato (7).

Sono diverse le variabili associate alla perdita della produttività lavorativa: tempo impiegato per ottenere la diagnosi di SA, tipo di trattamento a cui è sottoposto il paziente (farmacologico o non farmacologico), presenza di manifestazioni extra-articolari. Influisce anche l'aspetto emotivo e, quindi, come il soggetto affronta la malattia; il paziente si trova di fronte alla cronicità della malattia, vivendo così una serie di difficoltà per affrontare la limitazione funzionale, il dolore, le aspettative, la dipendenza da terzi, le reazioni avverse al trattamento e la prognosi. Così come svolge un ruolo importante lo stile di vita (fumo, attività fisica regolare) (7).

Il 15% dei pazienti affetti da SA fanno dei cambiamenti professionali in base al decorso della malattia, riducendo le ore di lavoro, richiedendo degli adattamenti sul luogo di lavoro e prediligendo attività con minor richiesta di sforzo fisico (7).

L'EMAS<sup>13</sup> ha condotto uno studio trasversale che ha coinvolto pazienti autoidentificati con axSpA provenienti da Austria, Belgio, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Russia,

---

<sup>11</sup> Lordosi lombare: è una curvatura naturale della colonna vertebrale nella regione lombare, cioè nella parte inferiore della schiena.

<sup>12</sup> Cifosi toracica: curvatura normale della colonna vertebrale che si trova nella regione toracica, cioè nella parte superiore della schiena, caratterizzata da una leggera convessità rivolta posteriormente.

<sup>13</sup> EMAS: Mappa europea della spondiloartrite assiale.

Slovenia, Svezia, Svizzera, Regno Unito e Spagna. Il questionario definitivo era composto da 108 domande suddivise in 12 aree tematiche: dati socio-demografici e antropometrici, valutazione della disabilità, occupazione, vita quotidiana, abitudini di vita, percorso diagnostico, utilizzo dei servizi sanitari, trattamenti, comorbidità<sup>14</sup> (incluse manifestazioni extra-articolari), salute psicologica, esiti della malattia, atteggiamenti verso la malattia e obiettivi terapeutici (8).

Hanno partecipato 2.846 individui con axSpA autodiagnosticata. Il 61,4% dei partecipanti erano donne, con un'età media di 44 anni. Circa la metà dei partecipanti ha riferito che la malattia ha influenzato la loro scelta professionale e il 74,1% ha riportato difficoltà nel trovare lavoro a causa della loro condizione. Inoltre, il 61,5% dei partecipanti ha riportato disagio psicologico, con un terzo che ha riferito sintomi di ansia e/o depressione (8).

I partecipanti hanno spesso espresso preoccupazioni riguardo alla progressione della malattia, al dolore e alla perdita di mobilità. Le speranze principali includevano: fermare la progressione della malattia, eliminare il dolore e ottenere un trattamento efficace. Tuttavia, un terzo degli intervistati ha dichiarato di non aver discusso i propri obiettivi terapeutici personali con il medico (8).

#### 1.2.4. PATOGENESI

La spondilite anchilosante (SA), essendo una malattia autoimmune<sup>15</sup>, si sviluppa attraverso complesse interazioni tra predisposizione genetica<sup>16</sup> e fattori ambientali. Le ricerche fino ad oggi hanno identificato alcuni fattori potenzialmente collegati all'insorgenza della SA, tra cui la predisposizione genetica, le reazioni del sistema immunitario, le infezioni microbiche e le anomalie endocrine.

---

<sup>14</sup> Comorbidità: in medicina, la presenza contemporanea, nello stesso soggetto, di due o più malattie.

<sup>15</sup> Malattia autoimmune: condizione in cui il sistema immunitario del corpo attacca erroneamente i propri tessuti sani, causando infiammazione e danni.

<sup>16</sup> Predisposizione genetica: maggiore probabilità che un individuo sviluppi una determinata condizione o malattia a causa della presenza di specifiche varianti genetiche nel proprio patrimonio genetico.

Sebbene la causa della spondilite anchilosante resti in gran parte sconosciuta, per una determinata popolazione sembra esserci una correlazione tra la prevalenza della malattia e la presenza dell'antigene leucocitario umano HLA-B27. Gli studi hanno, infatti, rivelato che, per quanto riguarda le popolazioni HLA-B27 positive, il tasso di prevalenza corrisponde al 5-6%. In un sondaggio nazionale condotto negli Stati Uniti nel 2009, è emerso che la prevalenza dell'HLA-B27 differiva tra le varie comunità etniche: era del 7,5% tra i bianchi non ispanici, del 4,6% tra i messicano-americani e dell'1,1% tra i neri non ispanici (4).

La componente genetica è stata identificata come un elemento chiave nello sviluppo della spondilite anchilosante. La relazione tra SA e genetica, è stata oggetto di studio fin dal momento in cui i fattori ereditari, correlati alla condizione, sono stati riconosciuti, per la prima volta, all'interno delle famiglie nel 1961. Ricerche condotte su gemelli hanno evidenziato una maggiore concordanza tra gemelli monozigoti (63%) rispetto a quelli dizigoti (23%). Gli influssi genetici sono stati identificati come fattori patogeni responsabili di oltre il 90% della varianza osservata nella popolazione riguardo alle manifestazioni di SA (9).

Uno tra i fattori genetici più importanti è l'allele HLA-B27 di classe I del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). MHC, noto anche come HLA (sistema di istocompatibilità umana), è un gruppo di geni che codificano le proteine, presenti sulla superficie delle cellule di molti organismi, compresi gli esseri umani, che sono coinvolte nel controllo del sistema immunitario e nel riconoscimento delle cellule del proprio corpo rispetto a quelle estranee, come i patogeni (9).

HLA-B27 fa parte della classe I, rappresentata da molecole espresse sulla superficie di quasi tutte le cellule nucleate del corpo. Queste presentano frammenti di proteine (peptidi) provenienti dall'interno della cellula, che consentono al sistema immunitario di riconoscere e distruggere cellule infette da virus o cellule tumorali (9).

Relativamente alle malattie autoimmuni, come nel nostro caso, la SA, alcune varianti genetiche specifiche delle molecole di classe I del MHC, come l'allele HLA-B27, sono state associate ad un aumentato rischio di sviluppare la condizione (9).

Sebbene il meccanismo patogenetico<sup>17</sup> sia poco chiaro, gli studi hanno dimostrato che il 90-95% dei pazienti affetti da SA sono HLA-B27 positivi, mentre l'1-2% delle popolazioni HLA-B27 positive sviluppa SA. Questo dato aumenta, fino al 15-20%, per i soggetti che presentano un parente, di primo grado, affetto (9).

I pazienti che presentano positività all'HLA-B27, mostrano un'età di esordio della malattia più bassa e una maggior tendenza a sviluppare uveite anteriore acuta rispetto agli HLA-B27 negativi.

L'allele HLA-B27 presenta una notevole variazione genetica. Fino ad oggi, sono stati identificati oltre 100 sottotipi, con 19 varianti che mostrano diversi livelli di prevalenza tra gruppi etnici differenti, specialmente tra le popolazioni di origine asiatica orientale e caucasica. Ad esempio, i sottotipi più comuni associati alla spondilite anchilosante (SA) includono HLA-B2705 nelle popolazioni caucasiche, HLA-B2704 nelle popolazioni cinesi e HLA-B2702 nelle popolazioni mediterranee. Questa diversità genetica evidenzia la complessità dell'associazione tra HLA-B27 e SA e sottolinea l'importanza di considerare le differenze etniche nella valutazione dei rischi di sviluppare la malattia (9).

Il legame tra HLA-B27 e la spondilite anchilosante (SA) non è ancora completamente compreso, sebbene sia generalmente riconosciuto che l'intero processo di formazione intracellulare di HLA-B27 debba essere preso in considerazione.

Alcune delle principali teorie proposte per spiegare questo meccanismo includono l'ipotesi del peptide artritogeno, l'ipotesi del ripiegamento errato, l'ipotesi del mimetismo molecolare e l'ipotesi dell'omodimero HLA-B27 sulla superficie cellulare.

---

<sup>17</sup> Meccanismo patogenetico: processo o all'insieme di processi che portano allo sviluppo di una malattia.

L'ipotesi del peptide artritogeno, si basa sul ruolo delle molecole HLA di classe I nella presentazione dei peptidi antigenici, e suggerisce che specifici complessi peptide-MHC possono avviare risposte autoimmuni in individui con HLA-B27. Questa ipotesi si fonda sul fatto che alcuni peptidi microbici somigliano agli auto-peptidi presenti nei tessuti umani, attivando così i linfociti T CD8+ specifici per HLA-B27. La reazione di questi linfociti T con i complessi peptidici HLA-B27 può provocare autoreattività e malattie autoimmuni. Si pensa che la cartilagine, in particolare il proteoglicano aggregano<sup>18</sup>, possa essere un bersaglio immunologico nella spondiloartrite (SpA), anche se gli studi finora hanno dato risultati inconsistenti. Esperimenti sui ratti con linfociti T CD8+ specifici per HLA-B27 non hanno chiarito completamente questi meccanismi. Inoltre, uno studio spettrometrico sui sottotipi HLA-B27 ha mostrato che i cambiamenti quantitativi, piuttosto che qualitativi, nel repertorio peptidico potrebbero essere più rilevanti per l'insorgenza e la progressione della spondilite anchilosante, mettendo in discussione ulteriormente l'ipotesi del peptide artritogeno (9).

L'ipotesi del mimetismo molecolare, invece, suggerisce che i componenti antigenici di alcuni patogeni batterici, che somigliano o reagiscono in modo crociato con le molecole HLA, possono attivare i linfociti T CD8+. Questi linfociti T, una volta attivati, possono riconoscere e attaccare peptidi self associati a HLA-B27, causando una risposta autoimmune. Questa teoria si basa su somiglianze strutturali tra le sequenze amminoacidiche di HLA e quelle di alcuni antigeni batterici. Ad esempio, il batterio *Klebsiella pneumoniae* è implicato nella patogenesi della SA, poiché alcuni dei suoi componenti condividono somiglianze strutturali con sequenze genetiche umane, mostrando un mimetismo molecolare associato alla SA e ad altre malattie autoimmuni (9).

L'HLA-B27 maturo è una struttura quaternaria composta da tre componenti fondamentali. Per funzionare correttamente, necessita di un assemblaggio e ripiegamento adeguati. Inizialmente

---

<sup>18</sup> Proteoglicano aggregano: è una macromolecola fondamentale presente nella cartilagine, responsabile delle sue proprietà strutturali e funzionali.

sintetizzato come catene pesanti libere, l'HLA-B27 si lega non covalentemente alla  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2m) e al peptide antigenico, formando un complesso trimolecolare che viene trasportato sulla superficie cellulare. Tuttavia, l'HLA-B27 tende a ripiegarsi erroneamente, formando dimeri e multimeri, a causa della presenza di cisteine nei siti 67, 101, 164 e 325. Senza un corretto ripiegamento, l'HLA-B27 viene esposto sulla superficie cellulare come omodimeri di catene pesanti.

Le varianti HLA-B2705, HLA-B2704 e HLA-B2702, associate alla malattia, mostrano un ripiegamento meno efficiente rispetto a HLA-B2706 e HLA-B2709, che non sono generalmente legate alla SA. La cisteina al sito 67 contribuisce a un ripiegamento più lento dell'HLA-B27 rispetto ad altri alleli HLA, causando l'accumulo di proteine mal ripiegate nel reticolo endoplasmatico (ER).

Questo accumulo può attivare l'autofagia e la via infiammatoria IL-23/IL-17 (9). Inoltre, queste molecole mal ripiegate possono interferire con la funzione del ER, portando a stress del ER e persino innescando la risposta proteica pro-infiammatoria del reticolo endoplasmatico non ripiegato (chiamata anche ERUPR), che attiva ulteriormente la via IL-23/IL-17 (9).

Il ruolo dello stress del reticolo endoplasmatico nei pazienti con SA è controverso, poiché alcuni studi mostrano un aumento della produzione di IL-23 senza un'induzione significativa di ERUPR. I polimorfismi legati alla malattia nel locus ERAP1 o HLA-B27 non sembrano influenzare l'intensità dello stress del ER in modo significativo, suggerendo che l'errato ripiegamento dell'HLA-B27 potrebbe attivare la via IL-23/IL-17 attraverso l'autofagia anziché ERUPR (9).

Gli omodimeri di HLA-B27, formati tramite legami disolfuro di cisteina, si trovano principalmente nell'intestino e nella sinovia<sup>19</sup> dei pazienti con SA e potrebbero contribuire alla patogenesi della malattia. Questi omodimeri potrebbero stimolare il recettore IL-23+ sui linfociti T, portando alla produzione di IL-17. Gli omodimeri di HLA-B27 sono legati a recettori immunitari come KIR e LILR, espressi su cellule immunitarie come mielomonociti e linfociti NK, e

---

<sup>19</sup> Sinovia: tessuto connettivo specializzato che riveste l'interno delle articolazioni sinoviali, borse e guaine tendinee.

interagiscono con maggiore affinità rispetto agli eterotrimeri HLA-B27 classici. Questo legame stimola la sopravvivenza e la differenziazione dei linfociti T KIR3DL2+CD4+, aumentando la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-17, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , contribuendo alla patogenesi della SA (9).

### 1.2.5. DIAGNOSI

La diagnosi, spesso tardiva, rappresenta la principale problematica legata alla patologia, soprattutto a causa del fatto che i primi anni di insorgenza della malattia, sono quelli che influenzano maggiormente la prognosi<sup>20</sup> (10).

La diagnosi di spondilite anchilosante non si basa su un esame di laboratorio specifico, tuttavia, il gene HLA-B27 è presente nel 90-95% dei pazienti in Europa Centrale e Nord America. La VES (Velocità di Eritro-Sedimentazione) e la PCR (Proteina C-Reattiva) sono elevate nel 50-70% dei casi, ma i loro livelli non riflettono la gravità della malattia. Spesso si riscontra anemia ipocromica-microcitica, leucocitosi, piastrinosi e ipoalbuminemia dovute alla flogosi cronica<sup>21</sup>. Il 50% dei pazienti mostra un aumento della fosfatasi alcalina (10).

Nei soggetti sotto i 40 anni con rachialgia ricorrente o tendinite recidivante, è consigliabile eseguire test per VES e PCR per rilevare l'infiammazione. In caso di sospetto, il medico dovrebbe indirizzare il paziente a un reumatologo per valutare il coinvolgimento del rachide e delle articolazioni periferiche e procedere alla diagnosi differenziale. La ricerca del gene HLA-B27 e le indagini strumentali rappresentano il passo successivo per confermare la diagnosi (10).

Per quanto riguarda gli esami strumentali, l'esame radiografico è fondamentale per diagnosticare la spondilite anchilosante (SA). Le alterazioni radiologiche, particolarmente nelle fasi

---

<sup>20</sup> Prognosi: è una valutazione predittiva dell'andamento di una malattia, basata su dati clinici e scientifici, che guida i medici e i pazienti nelle decisioni sul trattamento e nella gestione delle aspettative.

<sup>21</sup> Flogosi cronica: è una risposta infiammatoria persistente che dura per un periodo prolungato, spesso mesi o anni.

avanzate della malattia, includono sacroileite mono o bilaterale, erosioni e sclerosi ossea reattiva, che è spesso più evidente sul lato iliaco dell'articolazione. Nel sistema scheletrico assile, l'infiammazione degli strati superficiali dell'*anulus fibrosus*, nelle aree di inserzione ai margini dei corpi vertebrali, provoca sclerosi ossea reattiva ("angoli splendenti") ed erosioni ossee, portando alla formazione di vertebre "squadrate" visibili nei radiogrammi laterali. Questo processo progredisce con la formazione di ponti ossei intervertebrali (sindesmofiti) e spesso coinvolge anche le articolazioni interapofisarie, causando anchilosi e la possibile ossificazione dei legamenti interspinosi. Queste modificazioni complessive possono portare all'anchilosi completa della colonna vertebrale, risultando in una "colonna a canna di bambù", soprattutto in pazienti con SA di lunga durata (7-10 anni) e correlata alla gravità della malattia, come osservabile in Figura 3.



**Figura 3:** Quadro radiografico di una colonna "a canna di bambù" (10).

L'osteoporosi della colonna vertebrale, sebbene sia più comune nei pazienti con lunga storia di malattia, può svilupparsi anche nelle fasi iniziali. La sacroileite, spesso bilaterale, è una delle prime manifestazioni infiammatorie della malattia. Mentre la radiologia convenzionale non è in grado di rilevare una sacroileite iniziale, la risonanza magnetica (RMN) è essenziale per una diagnosi precoce

e per distinguere le lesioni "inattive" dalle lesioni "attive" (edema dell'osso subcondrale) nelle fasi avanzate della malattia diagnosi (10).

L'ecografia ha acquisito un ruolo sempre più importante nella diagnosi delle reumoartropatie infiammatorie, inclusa la spondilite anchilosante (SA). Questo metodo è particolarmente utile per rilevare precocemente l'impegno articolare periferico e l'entesite (10).

Tra i vantaggi dell'ecografia, vi sono:

- La rilevazione precoce, in quanto può evidenziare la presenza di liquido sinoviale, distensione della capsula articolare, ipertrofia della membrana sinoviale, assottigliamento della cartilagine articolare, erosioni ossee marginali e vascolarizzazione intra-articolare, tutti segni di un processo infiammatorio attivo;
- La sensibilità superiore rispetto all'esame clinico, infatti l'ecografia ha una maggiore sensibilità nel rilevare l'entesite in fase subclinica.

Inoltre, una volta diagnosticata la spondilite anchilosante, l'ecografia del cuore può mostrare alterazioni dell'*anulus* della valvola aortica (10).

Esistono diversi gruppi di criteri utilizzati per la classificazione e la diagnosi della spondilite anchilosante, tra cui i criteri di Amor B. et al (1990), i criteri ESSG e i criteri di New York modificati del 1984 (10).

I criteri sviluppati da Amor B. et al (1990) includono una serie di fattori clinici, anamnestici, radiologici, genetici e terapeutici, a ciascuno dei quali viene assegnato un punteggio che varia da 1 a 2, come si può osservare in Tabella 2.

Segno	Punteggio
• Dolore notturno e/o rigidità del rachide lombare	1
• Oligoartrite asimmetrica	2
• Sciatica mozza	1
• Sciatica basculante	2
• Dattilite	2
• Entesiti periferiche	2
• Irite	2
• Uretrite o cervicite non gonococcica nel mese precedente	1
• Diarrea nel mese precedente l'esordio	1
• Psoriasi, o balanite, o colite ulcerosa, o Crohn	2
• Sacroileite 2° bilaterale o 3° monolaterale	3
• HLA B27 positivo o familiarità	2
• Miglioramento entro 48 ore dopo uso di FANS	2

**Tabella 2:** Criteri classificativi di spondilite anchilosante secondo Amor B. et al, 1990 (10).

La diagnosi di spondilite anchilosante può essere posta se il punteggio totale raggiunge o supera il valore di 6.

La diagnosi di spondilite anchilosante, secondo i criteri ESSG, può essere formulata se il paziente presenta dolore infiammatorio alla colonna vertebrale, artrite periferica asimmetrica o artrite periferica con predominanza negli arti inferiori. Inoltre, deve essere presente almeno uno dei seguenti elementi: storia familiare di spondiloartrite, psoriasi, colite ulcerosa o malattia di Crohn, uretrite o diarrea nel mese precedente l'esordio dell'artrite, sciatica mozza alternante, entesite calcaneale o sacroileite (Tabella 3) (10).

CRITERI MAGGIORI:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore flogistico rachideo (di durata &gt; 3 mesi e insorto in età &lt; 45 anni)</li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>• sinovite (asimmetrica o prevalente agli arti inferiori)</li> </ul>
E PRESENZA DI ALMENO UNO DEI SEGUENTI CRITERI MINORI:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• familiarità della malattia (SA, psoriasi, uveite, artrite reattiva, malattie infiammatorie croniche intestinali)</li> <li>• psoriasi (pregressa o presente diagnosticata da un medico)</li> <li>• malattia infiammatoria cronica intestinale (pregressa o presente diagnosticata da un medico e confermata con Rx o endoscopia)</li> <li>• dolore alternante a sede glutea</li> <li>• uretrite o cervicite (non-gonococcica) o diarrea acute (entro un mese dall'insorgenza dell'artrite)</li> <li>• entesite (passata o presente a livello del tendine d'Achille o del tendine plantare)</li> <li>• sacroileite (grado 2 bilaterale o <math>\geq 3</math> anche monolaterale)</li> </ul>

**Tabella 3:** Criteri di classificazione ESSG (11).

Secondo i criteri di New York modificati, invece, la spondilite anchilosante può essere diagnosticata se il paziente presenta dolore lombosacrale da almeno 3 mesi che migliora con il movimento e non con il riposo, come si può osservare in Tabella 4. Altri indicatori includono una limitazione funzionale del rachide lombare nei piani sagittale/frontale e una riduzione della corretta espansione toracica per sesso ed età. Affinché la diagnosi di SA sia correttamente definita, questi sintomi devono essere associati ad una sacroileite bilaterale di grado II-IV o una sacroileite unilaterale di grado III-IV (10).

<b>Criteri di "New York modificati"</b>
<b>1.</b> Dolore lombare da almeno 3 mesi che migliora con il movimento e non scompare al riposo
<b>2.</b> Riduzione della mobilità lombare sul piano sagittale e frontale
<b>3.</b> Riduzione della espansibilità polmonare in rapporto al sesso e alla età
<b>4.</b> Sacroileite bilaterale di stadio II-IV o monolaterale di stadio III-IV
La diagnosi è definita se è presente il criterio 4 più uno degli altri 3.

**Tabella 4:** Criteri di "New York modificati" (10).

Nell'*assessment* dei pazienti con spondilite anchilosante (SA), è essenziale utilizzare strumenti di monitoraggio per valutare lo stato attuale della malattia, la sua progressione e l'efficacia degli interventi terapeutici (12).

Il gruppo ASAS (*Assessments of SpondyloArthritis International Society*) ha definito un insieme minimo di valutazioni, noto come "ASAS *core set*", che include diversi parametri come valutazione globale della malattia, dolore vertebrale, rigidità mattutina del rachide e molti altri, come osservabile in Tabella 5. Questi strumenti dovrebbero essere utilizzati regolarmente durante le visite dei pazienti con SA (12).

Dominio	Strumenti
Valutazione globale del paziente	VAS (settimana precedente)
Dolore vertebrale	VAS dolore dovuto alla SA (settimana precedente) e VAS dolore notturno dovuto alla SA (settimana precedente)
Rigidità del rachide	VAS rigidità mattutina del rachide (settimana precedente)
Mobilità vertebrale	Espansione toracica, test di Schöber modificato, distanza occipite-muro e flessione laterale del rachide lombare oppure BASMI
Capacità funzionali	BASFI oppure DFI
Articolazioni periferiche	Numero di articolazioni tumefatte (44 articolazioni: sterno-claveari, acromio-claveari, spalle, gomiti, polsi, ginocchia, caviglie, metacarpo-falangee, metatarso-falangee, interfalangee prossimali delle mani)
Entesi periferiche	Score validati per l'entesite (MEI, MASES o BEI)
Faticabilità	Domanda riguardante la faticabilità inclusa nel BASDAI
Reattanti di fase acuta	VES
VAS=scala analogica visiva BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. È un indice composito che comprende: rotazione cervicale, distanza trago-muro, test di Schöber modificato, flessione e laterale del rachide lombare, distanza intermalleolare. BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index DFI=Dougados Functional Index MEI=Mander Enthesitis Index (66 entesi, score 0-3 per ogni sede, totale 0-90) MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale (13 entesi, score sì/no per ogni sede, totale 0-13) BEI=Berlin Enthesitis Index (12 entesi, score sì/no per ogni sede, totale 0-12) BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	

**Tabella 5:** Misure proposte dal gruppo ASAS per l'*assessment* del paziente con SA nella pratica clinica quotidiana (12).

Per quanto riguarda il monitoraggio tramite radiologia, si consiglia di eseguire radiografie del rachide lombare e cervicale circa ogni due anni. Tuttavia, una volta che le tipiche alterazioni delle

articolazioni sacro-iliache sono evidenti, non è più necessario ripetere le radiografie del bacino per valutare il loro coinvolgimento. Tuttavia, è consigliabile ripetere le radiografie del bacino nel tempo per monitorare eventuali cambiamenti nel coinvolgimento delle anche (12).

La risonanza magnetica (RM) del rachide e delle articolazioni sacro-iliache è sempre più comune nel monitoraggio dell'attività della malattia. Anche se attualmente non è parte del set di valutazioni essenziali proposto dall'ASAS, viene raccomandata per l'uso nei *trial* clinici e nella pratica clinica. La RM fornisce una valutazione obiettiva del processo infiammatorio nel rachide e nelle articolazioni sacro-iliache (12).

## 2. TERAPIA

Attualmente, non esiste una cura definitiva per la spondilite anchilosante, ma esistono numerose strategie per gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita dei pazienti. (10).

Le raccomandazioni dell'*Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)-EULAR per la gestione della spondiloartrite assiale (axSpA) sono state inizialmente sviluppate nel 2006 e aggiornate nel 2010, concentrandosi solo sulla spondiloartrite assiale radiografica (r-axSpA). Successivamente, nel 2016, le linee guida sono state ulteriormente aggiornate ed estese a tutto lo spettro della axSpA (13).

Queste raccomandazioni sono destinate a vari *stakeholder*<sup>22</sup>:

- **Operatori Sanitari:** inclusi reumatologi, infermieri specializzati in reumatologia, medici di medicina generale, fisioterapisti, altri specialisti, medici in formazione e studenti di medicina;
- **Pazienti con axSpA:** per essere meglio informati e partecipare attivamente a un processo decisionale condiviso con i loro medici;
- **Altri Stakeholder:** organizzazioni di pazienti, agenzie di regolamentazione, istituti di rimborso, politici, compagnie di assicurazione sanitaria e industria farmaceutica.

Queste linee guida mirano a migliorare la gestione e il trattamento della axSpA, fornendo raccomandazioni basate sulle più recenti evidenze scientifiche. Il loro aggiornamento è stato un progetto congiunto tra ASAS e EULAR, seguendo le Procedure Operative Standardizzate (SOP) EULAR del 2014. Dopo l'approvazione da parte dei comitati esecutivi di ASAS e EULAR, i promotori hanno formato un comitato direttivo composto da metodologi, ricercatori che hanno condotto revisioni sistematiche della letteratura (SLR<sup>23</sup>) e reumatologi esperti di SpA (13).

---

<sup>22</sup> Stakeholder: qualsiasi individuo, gruppo o organizzazione che ha un interesse diretto o indiretto in un particolare progetto, attività o decisione. Gli stakeholder possono influenzare o essere influenzati dagli esiti di tali attività.

<sup>23</sup> SLR: "*Systematic Literature Review*" è un tipo di ricerca che segue un processo rigoroso per identificare, valutare e sintetizzare tutte le prove disponibili pertinenti su una specifica domanda di ricerca. Coinvolge la ricerca sistematica e

Il comitato direttivo ha definito le domande di ricerca per le SLR. Due ricercatori, sotto la guida dei metodologi, hanno condotto due SLR: una su aspetti non farmacologici e trattamenti farmacologici non biologici, e l'altra sui farmaci antireumatici biologici (bDMARD). Queste revisioni hanno incluso studi pubblicati fino al 1° gennaio 2022. I risultati delle SLR sono stati discussi con il comitato direttivo, che ha preparato una bozza iniziale delle raccomandazioni e dei principi generali, utilizzando le raccomandazioni del 2016 come base (13).

Nel febbraio 2022, i risultati delle SLR sono stati presentati e discussi. L'opinione degli esperti, l'efficacia, la sicurezza e i costi degli interventi sono stati presi in considerazione nella formulazione delle raccomandazioni. Le raccomandazioni sono state modificate in tempo reale in base ai feedback ricevuti e poi votate in modo anonimo (13).

Il comitato direttivo ha, poi, assegnato i livelli di evidenza (LoE)<sup>24</sup> e i gradi di raccomandazione (GoR)<sup>25</sup> per ciascuna raccomandazione, basandosi sugli standard dell'*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Ogni membro della *task force* ha poi indicato il proprio livello di accordo (LoA)<sup>26</sup> in forma anonima secondo un sondaggio online. I risultati sono stati presentati come media e deviazione standard (SD) del LoA, oltre alla percentuale di accordo superiore a 8 su 10 (13).

---

l'analisi critica di tutti gli studi rilevanti su un argomento specifico, al fine di fornire una panoramica accurata e obiettiva delle evidenze disponibili.

<sup>24</sup> LoE: è un indice utilizzato per valutare la qualità e la solidità delle prove scientifiche che supportano una determinata affermazione o raccomandazione. Esso fornisce un'indicazione del grado di fiducia che si può avere nelle conclusioni di uno studio o di un insieme di studi.

<sup>25</sup> GoR: è un sistema utilizzato per valutare la forza e la direzione delle raccomandazioni cliniche basate sulle evidenze disponibili. In genere, è associato al Livello di Evidenza, fornendo una guida chiara su come interpretare e applicare le evidenze scientifiche nella pratica clinica.

<sup>26</sup> LoA: è un indicatore utilizzato per valutare il grado di consenso raggiunto tra gli esperti o i partecipanti riguardo a una determinata questione, raccomandazione o affermazione.

Di seguito, riportiamo la Tabella 6 con le raccomandazioni ASAS-EULAR.

		LoA (0-10)	
<b>Principi generali</b>		<b>Media (DS)</b>	<b>% con punteggio ≥8</b>
A	axSpA è una malattia potenzialmente grave con diverse manifestazioni, che di solito richiede una gestione multidisciplinare coordinata dal reumatologo.	9,8 (0,4)	100
B	L'obiettivo primario del trattamento del paziente affetto da axSpA è massimizzare la qualità della vita correlata alla salute attraverso il controllo dei sintomi e dell'infiammazione, la prevenzione del danno strutturale progressivo e la conservazione/normalizzazione della funzione e della partecipazione sociale.	9,8 (0,5)	100
C	La gestione ottimale dei pazienti con axSpA richiede una combinazione di modalità di trattamento non farmacologiche e farmacologiche.	9,8 (0,5)	100
D	Il trattamento dell'axSpA deve mirare alla migliore assistenza e deve basarsi su una decisione condivisa tra il paziente e il reumatologo.	9,5 (1,8)	97
E	axSpA sostiene elevati costi individuali, medici e sociali, tutti fattori che dovrebbero essere presi in considerazione nella sua gestione da parte del reumatologo curante.	9,5 (0,9)	94
<b>Raccomandazioni</b>		<b>Livello di evidenza/grado di raccomandazione*</b>	
1	Il trattamento dei pazienti con axSpA deve essere individualizzato in base ai segni e ai sintomi attuali della malattia (manifestazioni assiali, periferiche, extramuscoloscheletriche) e alle caratteristiche del paziente, comprese comorbidità e fattori psicosociali.	5 D	9,6 (0,8) 97
2	Il monitoraggio della malattia dei pazienti affetti da axSpA deve includere gli esiti riferiti dal paziente, i risultati clinici, i test di laboratorio e l'imaging, il tutto con gli strumenti appropriati e pertinenti alla presentazione clinica. La frequenza del monitoraggio deve essere decisa su base individuale in base ai sintomi, alla gravità e al trattamento.	5 D	9,5 (1,1) 97
3	Il trattamento deve essere guidato secondo un obiettivo terapeutico predefinito.	5 D	9,0 (1,2) 85
4	I pazienti devono essere informati sull'axSpA e incoraggiati a fare esercizio fisico regolarmente e a smettere di fumare; bisognerebbe prendere in considerazione la fisioterapia.	2b/B (educazione, esercizio fisico) 5/D (smettere di fumare) 1a/A (fisioterapia)	9,8 (0,5) 100
5	I pazienti che soffrono di dolore e rigidità dovrebbero utilizzare un FANS come trattamento farmacologico di prima linea fino alla dose massima 1a/A, tenendo conto dei rischi e dei benefici. Per i pazienti che rispondono bene ai FANS, è preferibile l'uso continuo se necessario per controllare i sintomi.		9,5 (0,8) 97
6	Gli analgesici, come il paracetamolo e i farmaci simili agli oppioidi, potrebbero essere presi in considerazione per il dolore residuo dopo che i trattamenti 5/D precedentemente raccomandati hanno fallito, sono controindicati e/o scarsamente tollerati.		8,9 (1,4) 79
7	Si possono prendere in considerazione iniezioni di glucocorticoidi dirette al sito locale dell'infiammazione muscoloscheletrica. I pazienti con malattia assiale non devono ricevere un trattamento a lungo termine con glucocorticoidi sistemici.	2/B (iniezioni) 5/D (GC sistemici a lungo termine)	9,6 (0,8) 100
8	I pazienti con malattia puramente assiale normalmente non dovrebbero essere trattati con csDMARD; la sulfasalazina può essere presa in considerazione nei pazienti con artrite periferica.	1a/A (sulfasalazina, metotrexato) 1b/A (leflunomide) 4/A (altri csDMARD) 1a/A (malattia periferica da sulfasalazina)	9,6 (0,9) 94
9	TNFi, IL-17i o JAKi devono essere presi in considerazione nei pazienti con attività di malattia persistentemente elevata nonostante i trattamenti convenzionali 1a/A (Figura 1); la pratica attuale è quella di avviare un TNFi o IL-17i.		9,2 (1,2) 94
10	Se c'è una storia di uveite ricorrente o IBD§ attiva, si dovrebbe dare la preferenza a un anticorpo monoclonale contro il TNF¶. Nei pazienti con psoriasi significativa, può essere preferito un IL-17i†.	2b/B (uveite, IBD) 1a/B (psoriasi)	9,1 (1,8) 97
11	L'assenza di risposta al trattamento dovrebbe indurre a rivalutare la diagnosi e a considerare la presenza di comorbidità.	5 D	9,5 (0,8) 97
12	Dopo un primo fallimento di b/tsDMARD, si dovrebbe prendere in considerazione il passaggio a un altro bDMARD (TNFi o IL-17i) o a un JAKi.	2b/B (TNFi dopo guasto TNFi) 1b/A (IL-17i dopo guasto TNFi) 5/D (tutti gli altri switch)	9,3 (1,1) 88
13	Se un paziente è in remissione prolungata, si può prendere in considerazione la riduzione graduale del bDMARD.	1a/B (TNFi), 5/D (IL-17i)	9,1 (1,2) 82
14	L'artroplastica totale dell'anca dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con dolore refrattario o disabilità ed evidenza radiografica di danno strutturale, indipendentemente dall'età; L'osteotomia correttiva spinale in centri specializzati può essere presa in considerazione in pazienti con grave deformità invalidante.	4/C	9,5 (0,8) 97
15	Se si verifica un cambiamento significativo nel corso della malattia, dovrebbero essere prese in considerazione cause diverse dall'infiammazione, come 5/D una frattura spinale, e dovrebbe essere eseguita una valutazione appropriata, compreso l'imaging.		9,6 (0,9) 97

\* Livello di raccomandazione: livello 1a, revisione sistematica con omogeneità degli studi randomizzati; livello 1b, RCT individuale (con IC ristretto); livello 1c, tutti o nessuno; livello 2a, revisione sistematica con omogeneità degli studi di coorte; livello 2b, studio di coorte individuale (incluso RCT di bassa qualità); livello 2c, ricerca sui "risultati", studi ecologici; livello 3a, revisione sistematica (con omogeneità) degli studi caso-controllo; livello 3b, studio caso-controllo individuale; livello 4, serie di casi (e studi di coorte e caso-controllo di scarsa qualità); livello 5, opinione di esperti senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia, su ricerche di laboratorio o su "principi primi". Grado di raccomandazione: grado A, studi di livello 1 coerenti; grado B, studi coerenti di livello 2 o 3 o estrapolazioni da studi di livello 1; studi di grado C, livello 4 o estrapolazioni da studi di livello 2 o 3; evidenza di grado D, livello 5 o studi preoccupantemente incoerenti o inconcludenti di qualsiasi livello.

†IL-17i: si riferisce solo agli inibitori dell'IL-17A.

‡I seguenti fattori di rischio per eventi cardiovascolari e neoplasie devono essere considerati quando si intende prescrivere un JAKi: età superiore a 65 anni, fumo attuale o passato, altri fattori di rischio cardiovascolare, altri fattori di rischio per neoplasie, fattori di rischio per eventi tromboembolici.

§Nei pazienti con IBD attiva, le IL-17i sono controindicate.

¶Ciò include un frammento Fab' pegilato.

ASAS, Valutazione della SpondyloArthritis International Society; axSpA, spondiloartrite assiale; b/tsDMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetiche biologici/mirati; csDMARD, farmaci antireumatici convenzionali modificanti la malattia sintetiche; GC, glucocorticoidi; IBD, malattia infiammatoria intestinale; IL-17i, inibitori dell'interleuchina-17; JAKi, inibitori della Janus chinasi; LoA, livello di accordo; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; RCT, studi randomizzati e controllati; TNFi, inibitori del fattore di necrosi tumorale.

**Tabella 6:** Tabella relativa alle raccomandazioni ASAS-EULAR per la gestione di axSpA, aggiornamento 2022 (13).

Come si può osservare in Tabella 6, le raccomandazioni ASAS-EULAR sono suddivise in 5 OAP (*Outcome Assessment Plans*) e 15 raccomandazioni che si riferiscono sia alla nr-axSpA che alla r-axSpA e includono sia interventi non farmacologici che farmacologici, come affronteremo nei prossimi paragrafi.

## 2.1. TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Il trattamento non farmacologico della spondilite anchilosante (SA), essenziale per migliorare la qualità della vita, mantenere la mobilità articolare e ridurre il dolore e la rigidità, prevede l'adozione di un programma regolare di esercizio fisico appropriato; ciò costituisce un approccio efficace per il trattamento della spondilite anchilosante (7).

Le terapie non farmacologiche, dovrebbero includere: esercizio regolare, allenamento posturale e fisioterapia.

Il trattamento fisioterapico per la spondilite anchilosante richiede un approccio personalizzato studiato da un esperto fisiatra, con diversi obiettivi chiave:

- Mantenere e migliorare la mobilità;
- Ridurre il dolore;
- Migliorare la postura;
- Mantenere o aumentare la funzione respiratoria;
- Potenziare la forza e la resistenza;
- Educare il paziente sulle strategie di gestione della patologia;
- Adattare o incrementare le attività quotidiane.

Le modalità terapeutiche comprendono una serie di approcci:

- Esercizi supervisionati individualmente o in gruppo, oltre a quelli autonomi;
- Massaggio e terapia manuale, come manipolazioni e mobilizzazioni articolari;

- Rieducazione posturale globale, eseguita da terapisti specializzati, per mobilitare la colonna vertebrale bloccata;
- Elettroterapia, agopuntura e idroterapia, quest'ultima particolarmente vantaggiosa per la sua capacità di rilassare i muscoli in un ambiente acquatico caldo, riducendo il dolore e agevolando gli esercizi per i benefici cardiovascolari. (7)

Gli sport aerobici, come il nuoto e il ciclismo, sono raccomandati perché favoriscono il movimento della colonna senza aumentare il dolore. Al contrario, è consigliabile evitare attività che sottopongono il rachide a stress eccessivo, come sport di contatto, jogging e moto (4),

La terapia occupazionale<sup>27</sup> svolge un ruolo importante, offrendo consulenza sull'economia articolare e prescrivendo ausili per facilitare le attività quotidiane, come bicchieri ad angolo, prendi-oggetti e specchietti retrovisori con ampio angolo di visuale per l'auto, che aiutano a compensare le limitazioni del movimento del rachide (10).

I programmi di esercizio, dunque, dimostrano importanti benefici nella gestione della malattia, migliorando il dolore, la flessibilità, la mobilità e la funzione complessiva.

Hanno un ruolo molto importante anche gli esercizi respiratori e posturali, poiché, come abbiamo visto, la SA può influenzare sia le meccaniche respiratorie che la postura. Dato il coinvolgimento polmonare, è molto importante anche smettere di fumare (4).

L'educazione del paziente è un elemento cruciale della gestione della malattia. Secondo l'*American College of Rheumatology* e il *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases* (NIAMS), gli obiettivi principali dell'educazione sono:

---

<sup>27</sup> Terapia occupazionale è una disciplina che mira a migliorare l'autonomia e la qualità della vita delle persone con limitazioni fisiche o cognitive.

- **Comprensione della malattia:** informare il paziente sulla natura della SA, inclusi i sintomi, la progressione e l'importanza della diagnosi precoce;
- **Gestione del dolore e della rigidità:** insegnare tecniche di gestione del dolore, come l'uso corretto di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e metodi non farmacologici, come il calore o il freddo applicato localmente;
- **Esercizio fisico regolare:** promuovere un programma di esercizi specifici per mantenere e migliorare la mobilità articolare, la postura e la funzione respiratoria. Gli esercizi devono essere supervisionati inizialmente da un fisioterapista esperto e possono includere attività come nuoto, yoga e stretching;
- **Postura e meccanica corporea:** educare il paziente su come mantenere una buona postura e su come effettuare movimenti quotidiani in modo da ridurre lo stress sulle articolazioni e prevenire deformità;
- **Adattamenti domestici e lavorativi:** consigliare adattamenti che possono essere fatti a casa e sul luogo di lavoro per migliorare la funzionalità e ridurre il rischio di lesioni. Questo può includere l'uso di mobili ergonomici e ausili per la mobilità;
- **Supporto psicologico:** offrire supporto emotivo e psicologico per affrontare lo stress e l'ansia associati alla malattia cronica. Il supporto può venire da gruppi di auto-aiuto, counseling individuale o terapie comportamentali;
- **Educazione nutrizionale:** consigliare una dieta equilibrata per mantenere un peso sano, che riduca lo stress sulle articolazioni. Una buona alimentazione può anche aiutare a ridurre l'infiammazione;
- **Monitoraggio regolare:** incoraggiare il paziente a mantenere regolari visite di follow-up con il reumatologo per monitorare la progressione della malattia e adattare il trattamento secondo necessità;

- **Usò corretto dei farmaci:** istruire il paziente sull'importanza di seguire le prescrizioni mediche e di essere consapevoli degli effetti collaterali potenziali dei farmaci.

L'educazione continua e il supporto sono fondamentali per aiutare i pazienti a gestire la SA in modo efficace e a migliorare la loro qualità di vita, permettendogli così di gestire la cronicità e il dolore che la malattia comporta. (4).

Uno studio ha esaminato l'effetto dell'integrazione di esercizi aerobici con gli esercizi di mobilità spinale sui risultati specifici della malattia, sulla capacità funzionale, capacità aerobica e sulla forza dei muscoli respiratori nei pazienti con spondilite anchilosante (14).

Ha coinvolto 31 volontari (età media:  $44,90 \pm 11,52$  anni) con diagnosi di SA. Sono stati registrati dati demografici e informazioni sulla malattia di ciascun partecipante. Sono stati utilizzati il *Bath AS Disease Activity Index* (BASDAI<sup>28</sup>), il *Bath AS Metrology Index* (BASMI<sup>29</sup>), il *Bath AS Disease Function Index* (BASFI<sup>30</sup>), il test del cammino dei 6 minuti, il *Bruce Treadmill Test*<sup>31</sup> e la spirometria per la valutazione (14).

Il gruppo di intervento ha partecipato a un programma di esercizi aerobici di 12 settimane, insieme a esercizi di mobilità spinale supervisionati, tre volte a settimana. Il gruppo di controllo ha svolto solo esercizi di mobilità spinale supervisionati, tre volte a settimana, per 12 settimane (14).

---

<sup>28</sup> BASDAI: è uno strumento utilizzato per misurare l'attività della malattia nei pazienti con spondilite anchilosante. È composto da sei domande che valutano vari aspetti dei sintomi della malattia, come la gravità della fatica, il dolore al collo, alla schiena e ai fianchi, il dolore e il gonfiore delle articolazioni periferiche, il disagio causato dalle entesi e la rigidità mattutina.

<sup>29</sup> BASMI: è un indice utilizzato per valutare la mobilità spinale nei pazienti con spondilite anchilosante. Questo strumento aiuta a misurare la limitazione dei movimenti della colonna vertebrale e fornisce un'indicazione della progressione della malattia.

<sup>30</sup> BASFI: è un indice utilizzato per valutare la funzionalità fisica nei pazienti con spondilite anchilosante. È uno strumento che aiuta a misurare quanto la malattia influisce sulla capacità di svolgere attività quotidiane.

Consiste in un questionario con 10 domande che riguardano vari aspetti della vita quotidiana e della capacità funzionale.

<sup>31</sup> Bruce Treadmill Test: è un test di esercizio fisico utilizzato per valutare la capacità aerobica e la resistenza cardiorespiratoria di un individuo, utilizzato per valutare la funzione cardiorespiratoria e viene eseguito su un tapis roulant,

Dopo 12 settimane, il gruppo di intervento ha mostrato miglioramenti significativi in BASDAI ( $p = .002$ ), BASMI ( $p = .021$ ), test del cammino dei 6 minuti ( $p = .036$ ),  $VO_2$  max ( $p = .000$ ), MIP ( $p = .005$ ) e MEP ( $p = .022$ ). Comparando le differenze tra i dati pre e post-trattamento, il BASDAI ( $p = .032$ ) è diminuito e il  $VO_2$  max ( $p = .001$ ) è aumentato significativamente nel gruppo di intervento, mantenendo questi risultati (14).

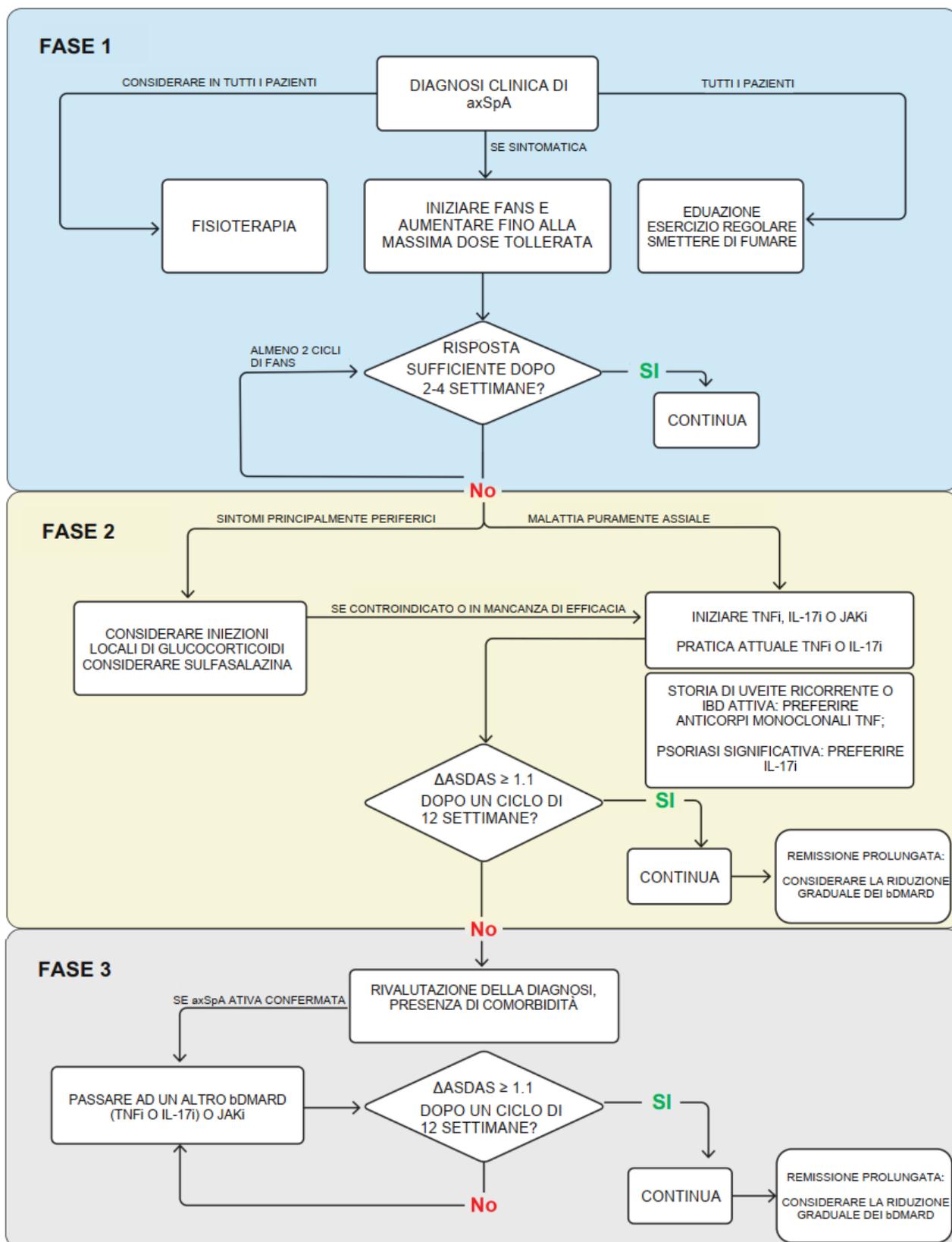
Quindi, il gruppo che ha svolto esercizi aerobici ha mostrato miglioramenti in tutti i parametri, tranne che nel BASFI, dimostrando che un programma di esercizi aerobici dovrebbe essere incluso nella prescrizione di esercizi personalizzati per la gestione della SA (14).

## 2.2. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Attualmente non esiste una terapia farmacologica specifica per questa condizione e i farmaci prescritti sono spesso gli stessi utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide (10).

Dato che la risposta ai farmaci può variare da paziente a paziente, è importante che il medico lavori con il paziente per trovare la combinazione più efficace. È essenziale informare il paziente sui potenziali effetti collaterali dei trattamenti prescritti e monitorare attentamente la loro risposta al trattamento nel corso del tempo (10).

A seguire, riportiamo un diagramma di flusso relativo all'algoritmo basato sulle raccomandazioni ASAS-EULAR per la gestione della Spondiloartrite assiale.



**Figura 4:** Diagramma di flusso relativo all’algoritmo basato sulle raccomandazioni ASAS-EULAR per la gestione della Spondiloartrite assiale (13).

Come si può osservare in Figura 4, l’ASDAS (punteggio di attività della SA) ha un ruolo centrale sia nella fase 2 che nella fase 3. È emerso essere lo strumento più appropriato per la

valutazione dell'attività della malattia. È calcolato utilizzando la proteina C reattiva ed è associato, longitudinalmente, alla formazione di sindesmofiti; sono stati validati *cut-off* specifici per la ASDAS per definire gli stati di attività della malattia e i criteri di miglioramento e peggioramento (13).

Prenderemo ora in analisi le terapie farmacologiche attualmente in uso.

### 2.2.1. ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

I FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) rappresentano la prima linea di terapia nella SA. Questi farmaci agiscono inibendo l'enzima COX (cicloossigenasi), riducendo così la produzione di prostaglandine, che sono sostanze chimiche coinvolte nell'infiammazione e nel dolore.

I farmaci più comunemente utilizzati per trattare questa condizione includono indometacina, diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, naprossene e inibitori selettivi della COX-2. Questi farmaci sono considerati tra i più efficaci e vengono prescritti con maggiore frequenza (13).

Quindi, come si può osservare nella FASE 1 della Figura 4, dopo aver ottenuto la diagnosi di axSpa, ogni paziente sarebbe tenuto a svolgere attività fisica e fisioterapia regolarmente, e a smettere di fumare (13).

I pazienti che soffrono di dolore e rigidità dovrebbero utilizzare un FANS come trattamento iniziale, aumentando la dose fino al massimo consentito, considerando attentamente i rischi e i benefici. Per quelli che rispondono positivamente ai FANS, è consigliato un uso continuo per il controllo dei sintomi (13).

I FANS sono la prima linea di trattamento farmacologico per la spondiloartrite assiale (axSpA), grazie alla loro capacità di sopprimere l'infiammazione e controllare i sintomi della malattia. La *task force* ASAS-EULAR raccomanda l'uso continuo dei FANS solo quando necessario per il controllo dei sintomi, preferendo l'uso al bisogno quando possibile, a causa dei rischi associati all'uso prolungato (13).

Sebbene ci siano prove contrastanti riguardo all'effetto dei FANS sulla progressione del danno strutturale, la decisione sull'uso continuativo dei FANS dovrebbe basarsi esclusivamente sul controllo dei sintomi e non sul tentativo di rallentare la progressione strutturale della malattia (13).

## 2.2.2. GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi sono una classe di ormoni steroidei prodotti naturalmente dalle ghiandole surrenali, ma possono anche essere sintetizzati e utilizzati come farmaci per trattare una varietà di condizioni mediche. Questi ormoni sono coinvolti in numerosi processi nel corpo, inclusi quelli legati al metabolismo, all'infiammazione e alla risposta immunitaria (15).

In campo medico, i glucocorticoidi sintetici vengono spesso prescritti per ridurre l'infiammazione e sopprimere il sistema immunitario in condizioni come l'artrite reumatoide, la spondiloartrite, l'asma, le malattie autoimmuni e le reazioni allergiche. Possono essere somministrati in diverse forme, tra cui compresse, iniezioni, creme o unguenti per uso topico, e inalatori per l'asma. (15).

I glucocorticoidi agiscono principalmente attraverso la regolazione dell'espressione genica e l'interazione con i recettori specifici nelle cellule bersaglio.

Ecco una panoramica di come agiscono:

- **Riduzione dell'infiammazione:** i glucocorticoidi hanno un potente effetto anti-infiammatorio, riducono l'infiammazione bloccando la produzione e l'azione di mediatori chimici dell'infiammazione come le citochine pro-infiammatorie e le prostaglandine. Questo riduce il rossore, il gonfiore e il dolore associati all'infiammazione.
- **Soppressione del sistema immunitario:** i glucocorticoidi sopprimono la risposta immunitaria del corpo, ciò significa che riducono l'attività delle cellule del sistema immunitario, come i linfociti T e le cellule dendritiche, che sono coinvolte nelle malattie autoimmuni e nelle reazioni allergiche (15).

La raccomandazione, come si può osservare in Figura 4, riguardante la gestione dell'infiammazione muscoloscheletrica nelle forme assiali della malattia spondiloartritica (axSpA), evidenzia l'efficacia delle iniezioni locali di glucocorticoidi dirette al sito dell'infiammazione come opzione terapeutica. Pur non essendoci prove specifiche sull'efficacia di tali iniezioni per l'artrite o l'entesite nei pazienti con axSpA, la *task force* ASAS-EULAR, ritiene che possano apportare benefici significativi (14).

Le iniezioni locali, preferibilmente guidate dall'ultrasonografia, comprendono anche quelle nell'articolazione sacroiliaca (SIJ), che hanno dimostrato di ridurre il dolore, benché basate su studi limitati e datati (14).

Per quanto concerne l'uso di glucocorticoidi sistemici per la malattia assiale, le evidenze attuali si concentrano su trattamenti a breve termine. Studi indicano che dosi elevate di glucocorticoidi per periodi limitati (50 mg/die o 60 mg/die scalati nell'arco di 24 settimane) possono avere un modesto impatto sui sintomi nei pazienti con malattia esclusivamente assiale. Tuttavia, mancano dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di tale terapia nelle forme assiali di axSpA (14).

A causa delle note complicanze associate all'uso prolungato di glucocorticoidi, la *task force* non sostiene l'impiego di questa terapia per la gestione a lungo termine della malattia assiale (14).

### 2.2.3. DMARD

I DMARD, acronimo di “*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*”, sono una classe di farmaci che agiscono modificando il decorso della malattia rallentandone la progressione e riducendo i danni articolari e tessutali causati dall'infiammazione cronica, migliorando così la funzionalità articolare e la qualità della vita nella maggior parte dei pazienti (15).

- Esistono diverse categorie di DMARD:

- csDMARD (conventional synthetic DMARD): questi sono i DMARD tradizionali, di cui fanno parte il metotrexato, la sulfasalazina, la leflunomide, l'idrossiclorociclina, l'azatioprina, la ciclosporina e la minociclina;
- tsDMARD (targeted synthetic DMARD): includono principalmente gli inibitori delle Janus chinasi (JAK). Gli inibitori di JAK sono progettati per colpire specifici enzimi della famiglia JAK, che sono coinvolti nelle vie di segnalazione intracellulare di diverse citochine e fattori di crescita associati alla risposta immunitaria e infiammatoria. Questi farmaci di seconda generazione sono progettati per colpire specifici bersagli molecolari, come il tofacitinib, il baricitinib, l'upadacitinib e il filgotinib;
- bDMARD (biological DMARD): questi farmaci biologici di nuova generazione comprendono generalmente anticorpi monoclonali, oltre a proteine di fusione o sintetiche, come l'adalimumab, l'etanercept, l'infliximab, il golimumab e il certolizumab pegol (15).

Secondo le raccomandazioni ASAS-EULAR, i pazienti affetti da spondiloartrite assiale pura, di solito, non dovrebbero ricevere trattamento con farmaci antireumatici sintetici convenzionali (csDMARD); tuttavia, la sulfasalazina potrebbe essere considerata nei pazienti con artrite periferica (14).

Gli csDMARD, quindi, non sono raccomandati per la spondiloartrite assiale pura a causa della mancanza di efficacia, come dimostrato per sulfasalazina, metotrexato e leflunomide. Tuttavia, le limitazioni metodologiche rendono difficile interpretare gli studi con csDMARD, e vi è una scarsità di prove in merito, soprattutto per quanto riguarda i risultati testati (14).

Dopo il fallimento dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), le alternative terapeutiche per la spondiloartrite assiale pura includono i farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD) o i farmaci sintetici mirati (tsDMARD), che possono essere costosi e quindi non sempre disponibili (14).

Di conseguenza, la *task force* ASAS-EULAR ha convenuto nel sottolineare che gli csDMARD di solito non vengono utilizzati, ma potrebbero essere presi in considerazione in casi eccezionali, purché ciò sia conforme agli standard operativi dell'ASAS, garantendo così la "miglior cura" e decidendo in collaborazione con il paziente (14).

Tuttavia, nei pazienti con artrite periferica, gli csDMARD sono indicati e la sulfasalazina rappresenta l'opzione preferita, poiché ha dimostrato efficacia nel sottogruppo di pazienti con tale condizione, a differenza del metotrexato, il quale non ha dimostrato la stessa efficacia (14).

Quanto sopra descritto, può essere osservato in Figura 4 relativamente alle FASI 2 e 3.

## 2.2.4. TERAPIA BIOLOGICA

La terapia biologica per la spondilite anchilosante (SA) rappresenta un'importante opzione di trattamento per i pazienti che non rispondono adeguatamente ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (csDMARD) tradizionali. I farmaci biologici sono proteine complesse prodotte attraverso biotecnologie che mirano specificamente a componenti del sistema immunitario coinvolti nella patogenesi della SA (14).

La terapia biologica per la SA prevede l'uso di TNFi (inibitori del fattore di necrosi tumorale TNF- $\alpha$ ) e di IL-17i (inibitori dell'IL-17) (14).

Come si può osservare dalle raccomandazioni ASAS-EULAR, l'uso di TNFi, IL-17i o JAKi (inibitori dell'enzima Janus Chinasi) dovrebbe essere considerato per i pazienti con malattia spondiloartritica assiale (axSpA) che hanno un'attività di malattia persistente nonostante i trattamenti convenzionali. Solitamente, si inizia con un TNFi o un IL-17i, mentre in seguito al fallimento della terapia convenzionale, l'opzione di intensificare il trattamento è presa in considerazione. L'adesione alle raccomandazioni ASAS-EULAR per l'avvio e il proseguimento del trattamento con TNFi ha dimostrato di portare a migliori risultati funzionali e a una riduzione dei giorni di assenza per malattia (14).

La valutazione dell'idoneità al trattamento include la diagnosi clinica di axSpA e la considerazione di criteri associati a una maggiore probabilità di risposta al trattamento, come elevati livelli di PCR e presenza di infiammazione alla MRI-SIJ (si riferisce alla risonanza magnetica delle articolazioni sacro-iliache). Sebbene la sacroileite radiografica sia necessaria per l'approvazione normativa di alcuni farmaci, la PCR elevata e l'infiammazione alla MRI-SIJ sono considerate indicatori più affidabili della risposta al trattamento (14).

Nel caso in cui la terapia convenzionale fallisca, si passa alla valutazione dell'attività della malattia basata sull'ASDAS o sul BASDAI.

Attualmente, la pratica comune è quella di iniziare con un TNFi o un IL-17i, data la maggiore esperienza e conoscenza sulla loro efficacia e sicurezza. Questa decisione è basata su una vasta base di evidenze e sull'esperienza con l'uso di questi farmaci, inclusa la loro efficacia in pazienti con multimorbilità (14).

A seguire, verranno trattati solamente i TNFi, partendo dal loro bersaglio, cioè il fattore di necrosi tumorale TNF- $\alpha$ .

#### 2.2.4.1. TNF- $\alpha$

Nella spondilite anchilosante (SA), l'infiammazione è spesso associata ad una produzione anormale di diverse citochine, le quali, svolgono un ruolo chiave come messaggeri del sistema immunitario, regolando e mediando le reazioni infiammatorie. Esse sono proteine di segnalazione prodotte principalmente dalle cellule del sistema immunitario e da altre cellule, che ne influenzano il comportamento di altre ed il funzionamento degli organi (16).

Le citochine possono essere pro-infiammatorie, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), l'interleuchina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e l'interleuchina-17 (IL-17), la cui eccessiva attivazione può causare infiammazione delle articolazioni e della colonna vertebrale associate a dolore e danni ai tessuti (16).

Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) è un elemento cruciale nel sistema immunitario, codificato nel cromosoma 6 e composto da quattro esoni<sup>32</sup> che creano una proteina transmembrana pro-infiammatoria e immunomodulatrice<sup>33</sup>. Espresso dai macrofagi e da diverse altre cellule attivate, il TNF- $\alpha$  viene rilasciato e promuove l'infiammazione una volta tagliato in una forma solubile (17).

Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) è una citochina appartenente alla superfamiglia delle citochine TNF. È una proteina di circa 17,5 kDa<sup>34</sup> composta da 157 amminoacidi, ed è noto per essere un potente regolatore del sistema immunitario, con effetti su una vasta gamma di cellule bersaglio (18).

Il TNF- $\alpha$  viene prodotto inizialmente come una forma precursore chiamata TNF- $\alpha$  transmembrana, che è espressa come un polipeptide di tipo II sulla superficie cellulare. Questa forma transmembrana è composta da 233 residui amminoacidici (26 kDa) e si trova su macrofagi, linfociti attivati e altri tipi di cellule. Il TNF- $\alpha$  transmembrana viene processato da metalloproteinasi<sup>35</sup>, come l'enzima di conversione del TNF- $\alpha$  (TACE), che scinde la proteina tra i residui di alanina 76 e valina 77. Questo processo rilascia la forma solubile del TNF- $\alpha$ , costituita da 157 residui amminoacidici (17,5 kDa), che esercita le sue funzioni biologiche legandosi ai recettori TNF di tipo 1 e 2 (19).

Il TNF- $\alpha$  solubile è un omotrimerico<sup>36</sup> composto da monomeri di 17 kDa scissi, mentre il TNF- $\alpha$  transmembrana esiste anche come omotrimerico di monomeri non scissi da 26 kDa. Sebbene il TNF- $\alpha$  transmembrana si leghi sia al TNF-R1 che al TNF-R2, si ritiene che le sue attività biologiche siano

---

<sup>32</sup> Esoni: sono le sequenze di DNA, all'interno di un gene, che codificano per le proteine.

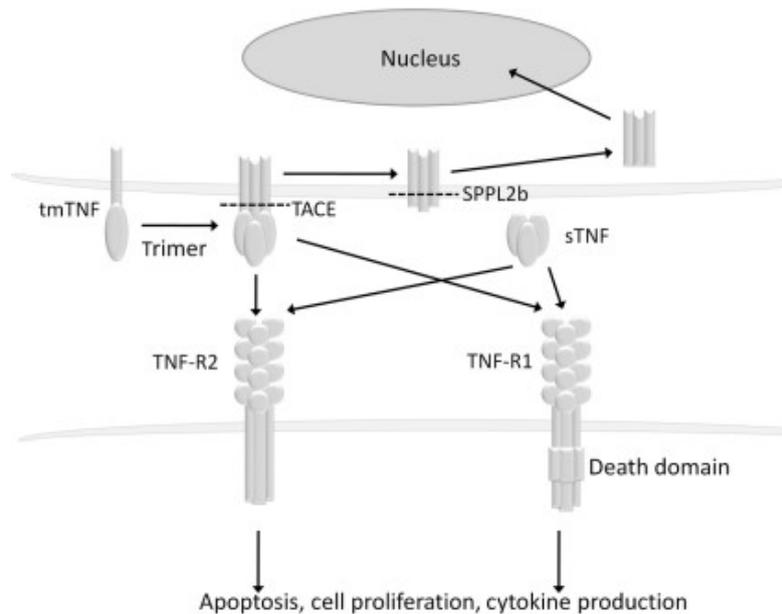
<sup>33</sup> Immunomodulatrice: si riferisce alla capacità di una sostanza o di un agente di modificare o regolare il sistema immunitario.

<sup>34</sup> kDa: kilodalton, è un'unità di misura della massa molecolare utilizzata principalmente in biochimica e biologia molecolare.

<sup>35</sup> Metalloproteinasi: sono una famiglia di enzimi che dipendono dagli ioni metallici per la loro attività catalitica, svolgono un ruolo cruciale nella degradazione delle proteine della matrice extracellulare e nella regolazione di vari processi fisiologici e patologici, tra cui la rimodellazione tissutale, l'infiammazione, la crescita tumorale e la metastasi.

<sup>36</sup> Omotrimerico: è una molecola proteica costituita da tre subunità, ciascuna delle quali è identica dal punto di vista della sequenza amminoacidica e della struttura tridimensionale.

mediate principalmente attraverso il TNF-R2. Inoltre, il TNF- $\alpha$  transmembrana è palmitoilato<sup>37</sup> su un residuo specifico di cisteina situato al confine tra i domini transmembrana e citoplasmatico, e i residui di serina del dominio intracellulare del TNF- $\alpha$  transmembrana vengono fosforilati. Queste modificazioni post-traduzionali<sup>38</sup> sono importanti per la regolazione della funzione del TNF- $\alpha$  transmembrana (19).



**Figura 5:** Biologia del TNF- $\alpha$  transmembrana e del TNF- $\alpha$  solubile. Per tmTNF si intende TNF- $\alpha$  transmembrana, per sTNF il TNF- $\alpha$  solubile (19).

In Figura 5, si può osservare come, attraverso l'elaborazione da parte dell'enzima TACE, il TNF- $\alpha$  solubile venga rilasciato e possa legarsi ai recettori TNF-R1 e TNF-R2. Anche il TNF- $\alpha$  transmembrana può legarsi a questi recettori. Entrambe le forme, una volta legate ai recettori, possono mediare vari effetti cellulari come apoptosi, proliferazione cellulare e produzione di citochine. Il frammento transmembrana del TNF- $\alpha$  che rimane dopo la scissione da TACE viene ulteriormente processato dalla proteasi SPPL2b. Il dominio intracellulare risultante si sposta nel nucleo, dove si pensa contribuisca alla produzione di citochine (19).

<sup>37</sup> Palmitoilato: si riferisce a un acido grasso (acido palmitico) che è stato covalentemente legato a una proteina o a un'altra molecola tramite un processo chiamato palmitoilazione.

<sup>38</sup> Post-traduzionali: sono modifiche chimiche che avvengono sulle proteine dopo che sono state sintetizzate dai ribosomi.

Il TNF- $\alpha$  esercita i suoi effetti pro-infiammatori legandosi e attivando il recettore del TNF-R1, che è espresso sulla maggior parte delle cellule normali e trasformate, o il recettore del TNF-R2, che è espresso principalmente sulle cellule endoteliali e su molte cellule del sistema immunitario (18).

I recettori TNF-R1 e TNF-R2 sono espressi su quasi tutte le cellule nucleate sotto forma di trimeri preassemblati. Questi recettori possono legare proteine adattatrici intracellulari, attivando complessi processi di segnalazione che mediano gli effetti pleiotropici<sup>39</sup> del TNF- $\alpha$ . Mentre le vie di segnalazione attivate dal TNF-R2, che potrebbe essere il recettore preferenziale per il TNF- $\alpha$  transmembrana, sono meno caratterizzate rispetto a quelle del TNF-R1; il TNF-R2 sembra avere, quindi, effetti sia simili che opposti rispetto al TNF-R1 e potrebbe avere un ruolo attivo nella patogenesi delle malattie infiammatorie (19).

Il TNF-R1, ampiamente espresso su diverse cellule, è attivato sia dalla forma solubile che da quella transmembrana del TNF- $\alpha$ . La sua regione intracellulare contiene il dominio della morte (DD), coinvolto nella formazione del complesso I, che regola la sopravvivenza e la proliferazione cellulare attraverso interazioni con proteine adattatrici come TRADD<sup>40</sup>, RIPK1<sup>41</sup> e TRAF2<sup>42</sup>. Il complesso I attiva una serie di vie di segnalazione, inclusi percorsi che regolano la risposta cellulare a TNF- $\alpha$ . Inoltre, TRADD può formare il complesso II, che attiva caspasi<sup>43</sup> e avvia l'apoptosi<sup>44</sup> (17).

---

<sup>39</sup> Effetti pleiotropici: si riferiscono alla capacità di un singolo gene o molecola, come il TNF- $\alpha$ , di influenzare molteplici processi biologici o funzioni cellulari.

<sup>40</sup> TRADD: *TNF Receptor-Associated Death Domain*, è una proteina adattatrice coinvolta nella segnalazione intracellulare mediata dai recettori del fattore di necrosi tumorale (TNF)

<sup>41</sup> RIPK1: *Receptor-Interacting Serine/Threonine-Protein Kinase 1*, è una proteina chinasi coinvolta in diverse vie di segnalazione intracellulari, inclusa la regolazione della morte cellulare e delle risposte infiammatorie.

<sup>42</sup> TRAF2: *Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 2*, è una proteina adattatrice coinvolta nella segnalazione intracellulare mediata dai recettori del fattore di necrosi tumorale (TNF) e da altri recettori coinvolti nella risposta immunitaria e infiammatoria.

<sup>43</sup> Caspasi: sono una famiglia di proteasi, enzimi che tagliano altre proteine, che svolgono un ruolo chiave nell'attivazione e nell'esecuzione della apoptosi

<sup>44</sup> Apoptosi: è un processo fisiologico di morte cellulare programmata che svolge un ruolo cruciale nello sviluppo, nell'omeostasi e nella rimozione delle cellule danneggiate o non necessarie nell'organismo

Al contrario, TNF-R2, che manca del dominio DD, è espressamente coinvolto nella promozione della sopravvivenza e della proliferazione cellulare. La sua attivazione stimola le seguenti vie di segnalazione:

- MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinase*, è sistema di trasduzione del segnale cellulare coinvolto nella regolazione di molteplici processi biologici, inclusi la crescita, la differenziazione, la sopravvivenza e la risposta allo stress. Coinvolge tre principali famiglie di proteine chinasi, ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinases), JNK (c-Jun N-terminal Kinases) e p38 MAPK. Quando un segnale stimolante viene rilevato dalla cellula, attiva una cascata di eventi che porta alla fosforilazione e all'attivazione di queste proteine chinasi. Una volta attivate, le MAPK, attivano a loro volta una serie di proteine bersaglio, tra cui altre proteine chinasi, fattori di trascrizione e proteine strutturali, influenzando così il comportamento cellulare. Ad esempio, le ERK sono coinvolte principalmente nella regolazione della proliferazione cellulare e della differenziazione, mentre le JNK e le p38 MAPK sono coinvolte principalmente nella risposta allo stress cellulare e nell'infiammazione. Disfunzioni nelle vie di segnalazione delle MAPK sono associate a diverse patologie umane. (17).
- NF- $\kappa$ B: il suo nome deriva dal fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa B*), che svolge un ruolo chiave in questa via di segnalazione. È solitamente attivata in risposta a stimoli esterni come citochine infiammatorie, fattori di crescita, stress ossidativo e patogeni. Quando attivata, porta alla liberazione del complesso NF- $\kappa$ B dal suo inibitore citoplasmatico, consentendo al complesso di traslocare nel nucleo cellulare e attivare la trascrizione di geni bersaglio. Una volta nel nucleo, NF- $\kappa$ B regola l'espressione di una vasta gamma di geni, inclusi quelli coinvolti nell'infiammazione (come citochine pro-infiammatorie), nella risposta immunitaria (come i geni degli adesioni delle cellule e delle molecole MHC), nella proliferazione cellulare e nella sopravvivenza (17).

Questi complessi percorsi di segnalazione del TNF- $\alpha$  giocano un ruolo fondamentale nell'infiammazione e nella risposta immunitaria, ma la loro regolazione è essenziale per prevenire la risposta eccessiva che può portare a malattie autoimmuni e infiammatorie croniche (17).

#### 2.2.4.2. TNFi (o ANTI-TNF- $\alpha$ )

A causa al ruolo cruciale del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) nelle malattie immunoinfiammatorie, sono stati sviluppati e utilizzati con successo inibitori del TNF- $\alpha$  nel trattamento clinico delle malattie autoimmuni.

Attualmente, cinque farmaci anti-TNF- $\alpha$  sono stati approvati: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol ed etanercept. Inoltre, sono disponibili biosimilari<sup>45</sup> anti-TNF- $\alpha$  per uso clinico (17).

Negli ultimi cinquant'anni, l'evoluzione dei farmaci biologici, specialmente degli anticorpi monoclonali (mAb), è stata una pietra miliare nella medicina. Nel 1975, l'introduzione della tecnologia dell'ibridoma da parte di Kohler e Milstein ha rivoluzionato la produzione di mAb, consentendo di creare anticorpi specifici per gli antigeni ibridando cellule B di animali immunizzati con cellule di mieloma di topo. Questi mAb hanno dimostrato di avere due modalità d'azione: possono neutralizzare direttamente le funzioni biologiche degli antigeni a cui si legano e stimolano una risposta immunitaria tramite il legame con il recettore Fc<sup>46</sup> e l'opsonizzazione<sup>47</sup> delle cellule bersaglio (17).

Nel 1986, il muromonab CD-3, primo mAb murino<sup>48</sup>, ha ricevuto l'approvazione della FDA (*Food and Drug Administration*) per prevenire il rigetto dei trapianti di rene, ma l'uso di mAb murini ha presentato limitazioni, come la produzione, da parte dei pazienti, di anticorpi anti-topo. Per

---

<sup>45</sup> Biosimilari: sono farmaci biologici altamente simili a farmaci biologici già approvati (noti come farmaci di riferimento o originatori), con dimostrate assenza di differenze clinicamente significative in termini di sicurezza, purezza ed efficacia.

<sup>46</sup> Recettore Fc: classe di recettori che si trovano sulla superficie di varie cellule del sistema immunitario, come macrofagi, neutrofili, cellule NK e altre. Questi recettori sono specifici per la porzione Fc degli anticorpi, consentendo il riconoscimento e la risposta a complessi antigene-anticorpo.

<sup>47</sup> Opsonizzazione: è un processo immunologico mediante il quale le particelle, come i batteri, vengono marcate per la fagocitosi.

<sup>48</sup> Murino: si riferisce ai topi o ai ratti, ed è spesso utilizzato nel contesto della ricerca scientifica e medica per descrivere esperimenti, cellule, anticorpi o modelli animali derivati da o utilizzati su questi roditori.

superare questi problemi, sono stati sviluppati mAb chimerici murini-umani, che combinano componenti murini ed umani, come l'abciximab nel 1994 per la terapia antiplastrinica e il rituximab nel 1997 per il trattamento del linfoma non Hodgkin (17).

Parallelamente, nel 1999, l'infliximab è diventato il primo mAb chimerico anti-TNF- $\alpha$ , rivoluzionando il trattamento di malattie autoimmuni come la malattia di Crohn, l'artrite reumatoide e la psoriasi. Questo ha segnato un importante passo avanti nel trattamento di molte condizioni mediche (17).

La produzione di anticorpi monoclonali umanizzati ha segnato un avanzamento fondamentale nella farmacologia dei mAb. Questi anticorpi, ottenuti trasferendo segmenti murini ipervariabili in una struttura di anticorpo umano, hanno dimostrato una minore immunogenicità<sup>49</sup> rispetto ai mAb murini e chimerici. Nonostante ciò, la loro produzione rimaneva un processo laborioso e costoso (17).

Per superare tali sfide, sono stati sviluppati mAb completamente umani mediante tecnologie innovative, come la visualizzazione dei fagi e le librerie di visualizzazione dei lieviti.

Inoltre, l'introduzione delle proteine di fusione Fc ha suscitato interesse nella produzione di proteine ricombinanti<sup>50</sup>, unendo il dominio Fc dell'anticorpo ad altre proteine tramite un *linker* peptidico. Il primo esempio di questa strategia è l'etanercept, utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Queste innovazioni hanno aperto la strada a varie metodologie proteiche ricombinanti, ampliando le possibilità terapeutiche nel campo degli anticorpi monoclonali (17).

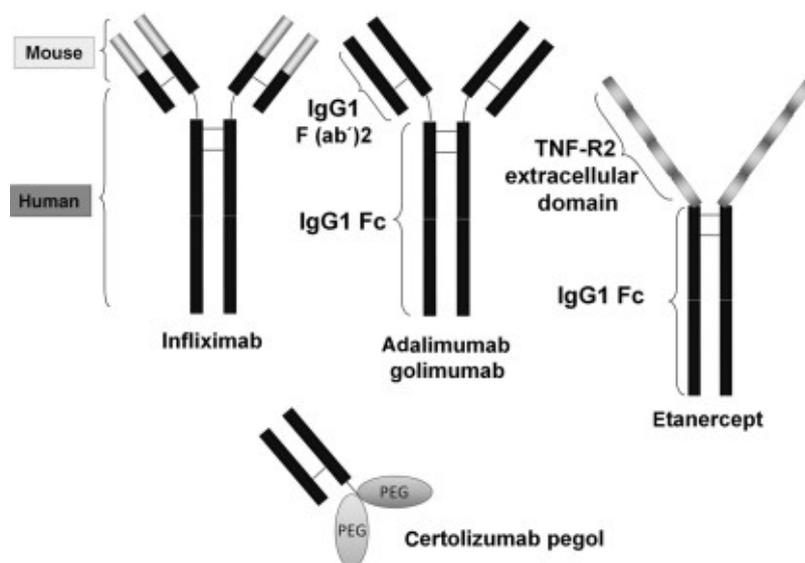
Gli agenti anti-TNF- $\alpha$  sono trattamenti efficaci per diverse malattie infiammatorie croniche, tra cui la spondilite anchilosante. Questi trattamenti includono anticorpi monoclonali contro il TNF- $\alpha$  umano e recettori del TNF- $\alpha$  umano.

---

<sup>49</sup> Immunogenicità: capacità di una sostanza di stimolare una risposta immunitaria nel corpo.

<sup>50</sup> Proteine ricombinanti: proteine prodotte attraverso la tecnologia del DNA ricombinante, che consente di inserire geni specifici in vettori di espressione per produrre proteine in sistemi ospiti come batteri, lieviti, cellule di insetto o cellule di mammifero.

Gli agenti anti-TNF- $\alpha$  variano nella loro struttura molecolare, come si può osservare in Figura 6. Ad esempio, l'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico che combina parti murine e umane dell'isotipo IgG1<sup>51</sup>, mentre l'adalimumab e il golimumab sono anticorpi completamente umanizzati; l'etanercept è una proteina di fusione che unisce il dominio extracellulare del recettore del TNF-R2 con la regione Fc delle IgG1 umane, mentre il certolizumab pegol è un frammento di anticorpo anti-TNF- $\alpha$  privo della porzione Fc, legato a polietilenglicole per prolungarne l'azione (19).



**Figura 6:** Strutture degli agenti anti-TNF- $\alpha$  (19).

Gli agenti anti-TNF- $\alpha$ , tra cui infliximab, adalimumab, etanercept e certolizumab pegol, si legano al TNF- $\alpha$  solubile e transmembrana con affinità simili, anche se leggermente più deboli rispetto al TNF- $\alpha$  solubile. L'infiximab è in grado di formare complessi stabili con il TNF- $\alpha$  solubile, in un rapporto 1:2, mentre, l'etanercept forma complessi relativamente instabili, presumibilmente in un rapporto 1:1 con il trimero di TNF- $\alpha$ . Nonostante ciò, il certolizumab pegol ha dimostrato una potenza simile nel neutralizzare il TNF- $\alpha$  solubile rispetto ad infliximab, adalimumab ed etanercept (19).

<sup>51</sup> Isotipo IgG1: Immunoglobulina G1, è uno dei quattro sottotipi principali delle immunoglobuline G, caratterizzato da una struttura di anticorpi specifica che svolge un ruolo cruciale nel sistema immunitario.

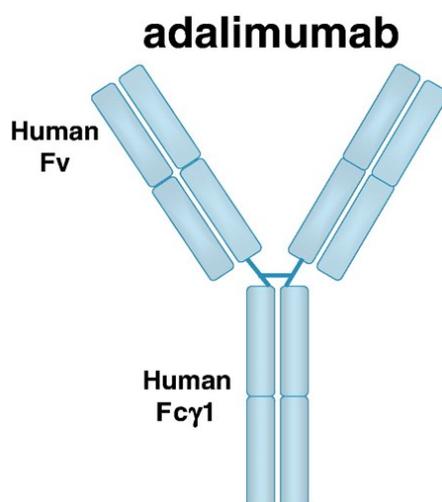
### 3. TERAPIE BIOLOGICHE TNFi A CONFRONTO

Ad oggi, i principi attivi, utilizzati come TNFi per il trattamento della SA, sono: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol ed etanercept.

Da questo momento in poi, concentreremo la nostra attenzione su adalimumab e certolizumab pegol.

#### 3.1.ADALIMUMAB

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 ricombinante prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*). È specifico per il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-  $\alpha$ ). È composto dalle regioni variabili delle catene pesanti e leggere di origine umana e dalle regioni costanti umane IgG1, come si può osservare in Figura 7, dove le regioni variabili sono indicate come “Fv”, e quelle costanti come “Fc $\gamma$ 1” (20).



**Figura 7:** Diagramma semplificato della struttura molecolare di adalimumab (21).

Adalimumab è usato per trattare varie condizioni autoimmuni come l'artrite reumatoide, la spondiloartrite assiale e quindi la SA e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, la psoriasi, l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn, la colite ulcerosa, e l'uveite pediatrica (22).

La somministrazione di adalimumab deve essere supervisionata da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per le quali è indicato. Ai pazienti trattati con adalimumab deve essere fornita una Scheda Promemoria per il Paziente, la quale è un documento informativo che viene fornito al paziente durante la terapia farmacologica. Questa scheda contiene informazioni essenziali riguardo al farmaco prescritto, inclusi dettagli sulla somministrazione, posologia, possibili effetti collaterali, misure di sicurezza e altre istruzioni importanti per il paziente. Questo documento è progettato per educare il paziente e aiutarlo a gestire il trattamento in modo sicuro ed efficace, migliorando la comprensione delle indicazioni terapeutiche e facilitando il monitoraggio della terapia da parte del paziente stesso e del team medico curante (20).

Dopo aver ricevuto istruzioni adeguate sulla tecnica di auto-somministrazione di adalimumab, i pazienti possono iniettarsi autonomamente il farmaco, se ritenuto opportuno dal medico, con controlli medici regolari secondo necessità (20).

Durante il trattamento con adalimumab, è importante ottimizzare le altre terapie concomitanti come i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori (20).

Adalimumab è disponibile in forma di soluzione iniettabile. È adatto per un trattamento cronico a lungo termine, con un basso rischio di provocare risposte immunitarie indesiderate, sia con, che senza, l'uso concomitante di metotrexato (MTX), e mostra una ridotta incidenza di reazioni allergiche. La sua emivita<sup>52</sup>, simile a quella delle IgG1, consente una somministrazione comoda ogni due settimane per il paziente. Attualmente, adalimumab è indicato per migliorare i sintomi e la funzione fisica nei pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva moderata o grave, nonché per trattare l'artrite psoriasica attiva. (22)

---

<sup>52</sup> Emivita: è il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica del farmaco si riduca del 50% rispetto al suo valore iniziale. È un parametro farmacocinetico fondamentale che fornisce indicazioni sulla durata dell'azione del farmaco nel corpo e sulla frequenza con cui deve essere somministrato per mantenere livelli terapeutici efficaci.

Il produttore di adalimumab ha avanzato una richiesta di estensione della licenza alla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti e una variazione di tipo II (è un processo regolamentato che consente agli sviluppatori di farmaci di ottenere l'approvazione per modificare le condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco esistente, garantendo che i cambiamenti proposti siano supportati da dati adeguati e che non compromettano la sicurezza o l'efficacia del farmaco) presso l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), per l'approvazione del trattamento della spondilite anchilosante (22).

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA ha raccomandato positivamente l'approvazione di adalimumab per il trattamento della spondilite anchilosante attiva, basandosi sui risultati dei più recenti studi clinici (22).

### 3.1.1. FARMACOCINETICA

La farmacocinetica è la branca della farmacologia che studia ciò che il corpo fa ad un farmaco una volta che è stato assunto, ovvero come il corpo interagisce con un farmaco nel corso del tempo. Questo processo include l'assorbimento del farmaco nel corpo, la sua distribuzione nei tessuti e negli organi, la metabolizzazione (cioè come il corpo trasforma il farmaco) e l'eliminazione (cioè come il farmaco lascia il corpo). La farmacocinetica, quindi, analizza come questi processi influenzano la concentrazione del farmaco nel sangue e nei tessuti, determinando così la sua efficacia e sicurezza.

**Assorbimento e distribuzione:** dopo la somministrazione sottocutanea di una singola dose di 40 mg, l'assorbimento e la distribuzione di adalimumab sono stati ritardati, con picchi di concentrazione nel siero raggiunti circa 5 giorni dopo la somministrazione (20).

La biodisponibilità<sup>53</sup> media assoluta di adalimumab, determinata in tre studi, con una dose sottocutanea singola di 40 mg, è stata del 64%. Con dosi endovenose singole comprese tra 0,25 e 10 mg/kg, le concentrazioni di adalimumab sono state proporzionali alla dose. A dosi di 0,5 mg/kg (circa 40 mg), la clearance<sup>54</sup> è variata da 11 a 15 ml/ora, il volume di distribuzione (Vss<sup>55</sup>) è stato compreso tra 5 e 6 litri, e l'emivita media della fase finale è stata di circa due settimane. Nei pazienti con artrite reumatoide, le concentrazioni di adalimumab nel liquido sinoviale sono state tra il 31% e il 96% di quelle nel siero (20).

Nei pazienti adulti con artrite reumatoide trattati con 40 mg di adalimumab ogni due settimane, le concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario<sup>56</sup> sono state mediamente di circa 5 µg/ml (senza terapia concomitante con metotrexato) e di 8-9 µg/ml (in combinazione con metotrexato). I livelli sierici minimi di adalimumab all'equilibrio, dopo dosaggi sottocutanei di 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente, sono aumentati in modo quasi dose-dipendente (20).

**Eliminazione:** l'analisi farmacocinetica condotta su più di 1.300 pazienti affetti da artrite reumatoide ha evidenziato che la clearance di adalimumab sembra aumentare con il peso corporeo. Tuttavia, dopo aver corretto per le differenze di peso corporeo, sesso ed età, questi fattori hanno avuto un impatto minimo sulla clearance del farmaco (20).

Ciò suggerisce che altri fattori, come le condizioni cliniche specifiche dei pazienti, potrebbero influenzare la velocità con cui adalimumab viene eliminato dal corpo.

---

<sup>53</sup> Biodisponibilità: è la quantità di farmaco che è effettivamente disponibile per essere assorbita nel flusso sanguigno e distribuita nei tessuti target del corpo dopo l'assunzione per via sottocutanea, endovenosa, orale o altre vie di somministrazione.

<sup>54</sup> Clearance: è il parametro farmacocinetico che indica la velocità con cui il farmaco viene rimosso dal corpo, principalmente attraverso il metabolismo e l'eliminazione.

<sup>55</sup> Vss: volume di distribuzione, è un parametro farmacocinetico che indica la distribuzione del farmaco tra il plasma e il resto del corpo, in relazione alla concentrazione plasmatica misurata. È definito come il rapporto tra la dose di farmaco somministrata e la concentrazione plasmatica misurata iniziale.

<sup>56</sup> Stato stazionario: in farmacocinetica si riferisce alla condizione in cui la quantità di farmaco assunto è uguale alla quantità eliminata dal corpo in ogni unità di tempo.

Inoltre, è stato osservato che i livelli sierici di adalimumab libero, non legato agli anticorpi anti-adalimumab (AAA), erano inferiori nei pazienti che avevano titoli misurabili di AAA. Gli AAA sono anticorpi prodotti dal sistema immunitario del paziente che possono legarsi ad adalimumab, influenzando la sua efficacia e la sua eliminazione nel corpo (20).

Queste informazioni sono cruciali per comprendere come variabili cliniche e immunologiche possono influenzare la farmacocinetica di adalimumab nei pazienti affetti da artrite reumatoide e altre condizioni trattate con questo farmaco biologico.

### 3.1.2. FARMACODINAMICA

La farmacodinamica è definita come lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione.

Dopo il trattamento con adalimumab, si è osservata una rapida riduzione delle proteine di fase acuta, degli indicatori di infiammazione (come la proteina C reattiva - PCR, la velocità di eritrosedimentazione - VES) e delle citochine sieriche (come l'IL-6) nei pazienti affetti da artrite reumatoide rispetto ai valori basali (20).

Inoltre, i livelli sierici di metalloproteinasi della matrice (MMP-1 e MMP-3), enzimi coinvolti nel rimodellamento tissutale e nella distruzione della cartilagine, sono risultati ridotti dopo la somministrazione di adalimumab (20).

In generale, i pazienti trattati con adalimumab hanno manifestato un miglioramento dei segni ematologici dell'infiammazione cronica.

**Meccanismo d'azione:** adalimumab, grazie alla sua struttura e funzione simili alle IgG1 umane naturali, dimostra un'elevata specificità e affinità per il TNF. Esplica la sua azione legandosi, specificamente, al fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ), una proteina coinvolta nelle risposte infiammatorie del corpo (22).

Neutralizzando il TNF- $\alpha$ , adalimumab impedisce che questa proteina interagisca con i recettori TNF- $\alpha$  presenti sulla superficie delle cellule, noti come p55 e p75. Questa interazione è fondamentale per la funzione del TNF- $\alpha$ , che promuove l'infiammazione (22).

Inoltre, adalimumab influisce su diverse risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF- $\alpha$ . Un esempio è la modulazione dei livelli delle molecole di adesione (come ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1), che sono responsabili della migrazione dei leucociti, verso i siti di infiammazione. Adalimumab riduce l'espressione di queste molecole di adesione con una concentrazione inibitoria media (IC50<sup>57</sup>) compresa tra 0,1 e 0,2 nM, indicando che è molto efficace nel bloccare questa funzione a basse concentrazioni (22).

In sintesi, adalimumab aiuta a ridurre l'infiammazione bloccando l'azione del TNF- $\alpha$  e limitando la migrazione dei leucociti ai siti infiammati.

### 3.1.3. INTERAZIONE CON FARMACI

La terapia con adalimumab è stata studiata sia in monoterapia che in combinazione con metotrexato, in pazienti affetti da diverse forme di artrite, inclusa l'artrite reumatoide, l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite psoriasica (20).

È emerso che l'uso di adalimumab, in combinazione con metotrexato, ha ridotto la formazione di anticorpi rispetto alla monoterapia.

D'altra parte, la sua somministrazione, senza metotrexato, ha mostrato un aumento della formazione di anticorpi, un incremento della clearance di adalimumab, e una riduzione dell'efficacia del trattamento (20).

---

<sup>57</sup> IC50: concentrazione inibitoria media, rappresenta la concentrazione di un farmaco necessaria per inibire una determinata attività biologica del 50%.

Tuttavia, la combinazione di adalimumab con anakinra non è raccomandata, né lo è la combinazione con abatacept (20).

Negli studi clinici sulla terapia combinata con anakinra ed etanercept, un altro farmaco anti-TNF- $\alpha$ , sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico aggiuntivo rispetto all'uso di etanercept da solo. Questi eventi avversi hanno sollevato preoccupazioni riguardo alla sicurezza della combinazione di anakinra con altri farmaci anti-TNF- $\alpha$ . Sulla base di simili rischi potenziali, è possibile che effetti indesiderati simili possano manifestarsi anche con la combinazione di anakinra con altri farmaci anti-TNF- $\alpha$  (20).

La somministrazione concomitante di adalimumab con altri DMARD biologici (per es. anakinra e abatacept) o altri antagonisti del TNF- $\alpha$  non è raccomandata sulla base di un possibile aumento del rischio di infezioni, incluse infezioni gravi e altre potenziali interazioni farmacologiche.

### 3.1.4. EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA

Adalimumab è stato valutato in uno studio multicentrico<sup>58</sup>, randomizzato<sup>59</sup>, in doppio cieco<sup>60</sup> con rapporto 2:1 (indica che ci sono due pazienti trattati con adalimumab per ogni paziente trattato con placebo) chiamato ATLAS (*Adalimumab Trial Evaluating Long-term Efficacy and Safety in Ankylosing Spondylitis*) per valutare l'efficacia e la sicurezza nel trattamento dei pazienti con spondilite anchilosante (SA).

In Figura 8 si possono osservare i dettagli dello studio ATLAS: condotto su 315 pazienti, di cui 208 trattati con adalimumab e 107 con placebo, per una durata di 12 settimane.

---

<sup>58</sup> Studio multicentrico: condotto in più centri clinici, coinvolgendo diversi luoghi geografici e spesso diversi paesi.

<sup>59</sup> Randomizzato: i pazienti sono assegnati a ciascun gruppo di trattamento (adalimumab o placebo) in modo casuale, tramite un processo di randomizzazione controllato.

<sup>60</sup> Doppio cieco: sia i pazienti che gli investigatori non conoscono il trattamento che ogni paziente sta ricevendo.

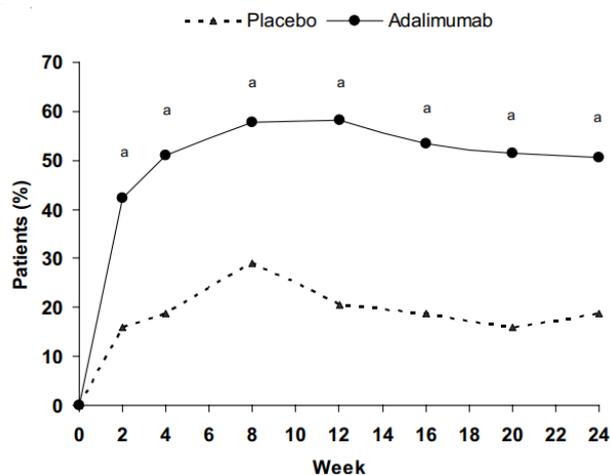
Trial Name	Treatment <sup>a</sup>	N	Study Duration	Primary Endpoint(s)	Secondary Endpoints
<b>Ankylosing Spondylitis</b>					
ATLAS	Adalimumab	208	12 weeks	ASAS20: 58% vs 21%	BASDAI 50: 45% vs 16%
	Placebo	107			ASAS40: 41% vs 14%
					ASAS 5/6: 49% vs 13%
					Partial remission: 21% vs 4%

**Figura 8:** Sommario degli *endpoints* primari e secondari relativi allo studio ATLAS in pazienti con SA (22).

Secondo i criteri dell'*Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS), è stato osservato un miglioramento significativo dopo 2 settimane di terapia con adalimumab: il 58% dei pazienti trattati ha raggiunto una risposta ASAS20, rispetto al 21% dei pazienti trattati con placebo, come si nota in Figura 9.

In particolare, in Figura 9, con  $p < 0,001$  vs placebo, si vuole intendere che il miglioramento osservato nei pazienti trattati con adalimumab è statisticamente significativo rispetto al gruppo di pazienti che ha ricevuto un placebo. È basato su un'analisi *inten-to-treat* utilizzando l'imputazione dei *non-responder*, questa è una strategia di analisi che include tutti i partecipanti inizialmente assegnati ai gruppi di trattamento, indipendentemente dal fatto che abbiano completato lo studio o seguito completamente il trattamento assegnato. L'imputazione dei *non-responder*, significa che i pazienti che non hanno risposto al trattamento, sono considerati nella valutazione come non migliorati. Questo approccio tende a fornire una stima più conservativa dell'efficacia del trattamento, poiché non esclude chi non ha avuto risposta (22).

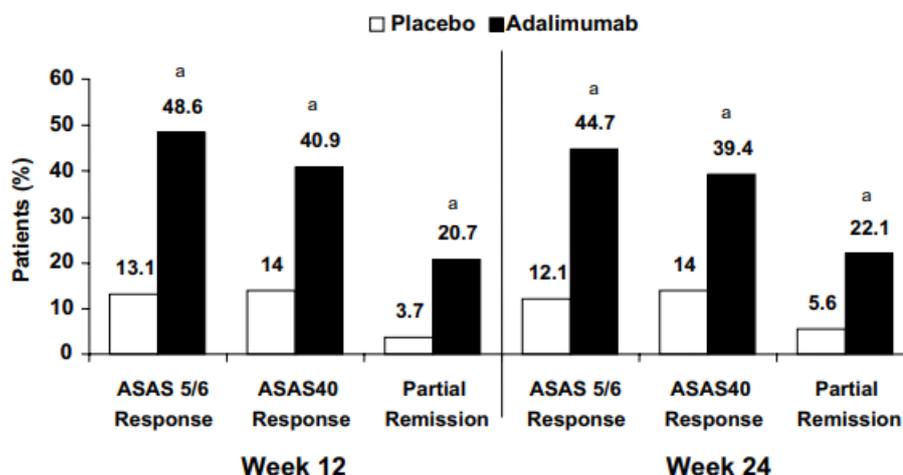
L'ASAS20, *Assessment of SpondyloArthritis international Society 20*, è un parametro utilizzato per valutare la risposta al trattamento nelle condizioni di spondiloartrite, che include la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica. ASAS20 indica che il paziente ha ottenuto almeno il 20% di miglioramento nei sintomi e nei segni della malattia rispetto alla condizione iniziale. (22)



**Figura 9:** Risultati dello studio, proporzione di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento del 20% nel tempo, secondo i criteri del gruppo di lavoro ASAS.  $aP < 0,001$  vs placebo basato su un'analisi inten-to-treat utilizzando l'imputazione dei non-responder (22).

Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab ha mostrato un miglioramento del 50% o più nel punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Bath per la Spondilite Anchilosante (BASDAI) alla settimana 12 rispetto al gruppo placebo (45% vs 16%, rispettivamente).

I pazienti trattati con adalimumab hanno anche ottenuto risposte significativamente superiori per ASAS5/6, ASAS40 e remissione parziale alle settimane 12 e 24 rispetto ai pazienti trattati con placebo, come riportato in Figura 10.



**Figura 10:** Risposta ai criteri ASAS 5/6, risposta ASAS40 e remissione parziale.  $aP < 0,001$  rispetto al placebo, basato su un'analisi intention-to-treat utilizzando l'imputazione dei non rispondenti (22).

L'ASAS 5/6 combina due misure di risposta:

- ASAS 5: indica il miglioramento del 20% rispetto alle condizioni basali in almeno cinque dei seguenti sei domini che sono dolore spinale, gradimento globale del paziente, funzione fisica, infiammazione, proteina C reattiva e velocità di eritrosedimentazione;
- ASAS 6: misura simile all'ASAS 5, ma richiede il miglioramento in tutti e sei i domini sopra elencati.

L'ASAS 40 è un criterio di risposta clinica utilizzato per valutare l'efficacia dei trattamenti nei pazienti con spondilite anchilosante. Il termine "ASAS40" indica una risposta positiva in base ai criteri stabiliti dal Gruppo di Lavoro *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS). Per raggiungere una risposta ASAS40, un paziente deve mostrare almeno un miglioramento del 40% e un miglioramento assoluto di almeno 2 unità (su una scala di 0-10) in almeno tre dei quattro domini principali di valutazione della malattia, senza peggioramenti significativi nel quarto dominio. I quattro domini principali sono:

- Dolore della colonna vertebrale: misurato tramite una scala di valutazione del dolore;
- Funzionalità fisica: valutata tramite l'indice di funzionalità BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*);
- Infiammazione: misurata tramite la durata della rigidità mattutina e la gravità della rigidità;
- Valutazione globale del paziente: la percezione del paziente del proprio stato di salute generale legato alla spondilite anchilosante.

Nel trattamento con adalimumab, si è verificato un miglioramento significativo nei punteggi del BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*): alla settimana 12, i pazienti trattati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo (-35.8) rispetto ai pazienti trattati con

placebo (-8.0), con una risposta mantenuta alla settimana 24 (-37.7 vs -8.5). I pazienti hanno anche sperimentato una significativa riduzione del dolore entesico, come evidenziato sia dal Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES<sup>61</sup>) che dalla domanda sull'entesite nel BASDAI. Alla settimana 12, i pazienti trattati con adalimumab hanno mostrato un miglioramento significativo nel MASES (-2.68) rispetto ai pazienti trattati con placebo (-1.28), con una risposta mantenuta alla settimana 24 (-3.21 vs -1.55) (22).

Nel contesto dello studio, è stato permesso anche ai pazienti con anchilosi spinale totale radiografica di partecipare: il 50% (3/6) di questi pazienti, trattati con adalimumab, ha raggiunto una risposta ASAS20 alla settimana 12, rispetto allo 0% (0/5) dei pazienti trattati con placebo. Alla settimana 24, il 66.7% (4/6) dei pazienti, trattati con adalimumab, ha mostrato una risposta ASAS20, rispetto allo 0% (0/5) dei pazienti trattati con placebo (22).

Per quel che concerne la sicurezza, adalimumab è stato oggetto di studi clinici approfonditi che hanno coinvolto 9.506 pazienti, inclusi studi registrativi controllati e in aperto che si sono estesi fino a 60 mesi o più (20).

Gli studi registrativi controllati presentano un gruppo di pazienti che ricevono il farmaco in esame e un gruppo di controllo che può ricevere un placebo o un trattamento attivo standard. Sono condotti in doppio cieco o aperti, dove né il paziente né il medico sanno quale trattamento è stato assegnato (nel caso del doppio cieco) o in forma aperta dove questa informazione è conosciuta.

Gli studi in aperto sono caratterizzati da un ambiente più naturale e meno controllato rispetto agli studi controllati. Possono includere un numero più ampio di pazienti rispetto agli studi controllati e possono estendersi per periodi di tempo più lunghi, come fino a 60 mesi o più, per valutare l'efficacia a lungo termine e la durata del trattamento.

---

<sup>61</sup> MASES: *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, è uno strumento di valutazione clinica utilizzato per misurare il dolore e l'infiammazione nelle entesi, nei pazienti con spondilite anchilosante.

Questi studi hanno investigato diverse condizioni cliniche, tra cui artrite reumatoide di insorgenza precoce e di lunga durata, artrite idiopatica giovanile (poliarticolare e associata ad entesite), spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante), artrite psoriasica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi, idrosadenite suppurativa e uveite (20).

Nel contesto dei studi registrativi controllati, 6.089 pazienti hanno ricevuto adalimumab, mentre 3.801 pazienti hanno ricevuto placebo o un comparatore attivo<sup>62</sup> durante la fase di controllo. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante la fase in doppio cieco, controllata, è stata del 5,9% per i pazienti trattati con adalimumab e del 5,4% per quelli trattati con il controllo (20).

Le reazioni avverse più comuni riportate includono infezioni come rinofaringiti, infezioni delle vie respiratorie superiori e sinusiti, nonché reazioni nel sito di somministrazione come eritema, prurito, emorragia, dolore o tumefazione. Altre reazioni comuni sono state cefalea e dolore muscoloscheletrico (20).

Sono state documentate gravi reazioni avverse associate all'uso di adalimumab. Gli inibitori del TNF- $\alpha$  possono influenzare il sistema immunitario e aumentare il rischio di infezioni gravi e potenzialmente fatali, inclusi casi di sepsi<sup>63</sup>, infezioni opportunistiche<sup>64</sup> e reattivazione dell'infezione da HBV (Hepatitis B Virus) (20).

---

<sup>62</sup> Comparatore attivo: trattamento di controllo utilizzato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo farmaco o intervento con un trattamento già approvato o considerato standard per la condizione in studio.

<sup>63</sup> Sepsis: è una grave condizione medica che si verifica quando il corpo risponde in modo eccessivo a un'infezione batterica, virale, fungina o parassitaria. Questa risposta immunitaria disfunzionale può portare a un'inflammatione generalizzata e a un'attivazione sistemica degli organi, causando danni tissutali diffusi e disfunzione multiorgano.

<sup>64</sup> Infezioni opportunistiche: sono infezioni causate da microrganismi che normalmente non causerebbero malattie in individui con un sistema immunitario sano, ma che possono diventare attive e causare malattie quando il sistema immunitario è compromesso o indebolito.

I pazienti in trattamento con antagonisti del TNF- $\alpha$  sono più suscettibili alle infezioni gravi, specialmente se presentano una funzione polmonare compromessa, che può aumentare il rischio di sviluppare tali infezioni. Pertanto, è fondamentale esaminare attentamente i pazienti per rilevare eventuali infezioni, inclusa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con adalimumab. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo (20).

La terapia con adalimumab non deve essere iniziata in pazienti con infezioni attive, incluse quelle croniche o localizzate, fino a quando non siano sotto controllo. Per i pazienti esposti alla tubercolosi e per quelli che hanno viaggiato in aree ad alto rischio di tubercolosi o di micosi endemiche<sup>65</sup>, è necessario valutare attentamente il rischio e i benefici del trattamento prima di iniziare la terapia (20).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia, devono essere attentamente monitorati e sottoposti a una valutazione diagnostica completa. In caso di insorgenza di una nuova infezione grave o di sepsi, la somministrazione di adalimumab deve essere interrotta e deve essere iniziata un'adeguata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo (20).

I medici devono usare cautela nell'impiego di adalimumab in pazienti con una storia di infezioni ricorrenti o con condizioni concomitanti che possano predisporre alle infezioni, inclusa l'assunzione concomitante di farmaci immunosoppressivi (20).

Inoltre, sono stati segnalati vari tipi di tumori maligni come leucemia, linfomi e linfoma epatosplenico a cellule T-HSTCL (è una forma rara e aggressiva di linfoma non Hodgkin (LNH) che coinvolge tipicamente il fegato, la milza e il midollo osseo. Questo tipo di linfoma è caratterizzato

---

<sup>65</sup> Micosi endemiche: infezioni fungine causate da funghi che sono endemici in specifiche aree geografiche. Quindi presenti in modo costante e continuo in una determinata area geografica o popolazione. Questi funghi possono infettare gli esseri umani attraverso l'inalazione delle spore presenti nell'ambiente.

dalla proliferazione di cellule T gamma/delta, che sono un tipo specifico di cellule T che esprimono un recettore antigenico particolare) (20).

Tra le altre gravi reazioni avverse segnalate ci sono problemi ematologici, neurologici e autoimmuni, tra cui rari casi di pancitopenia (riduzione dei livelli dei tre tipi principali di cellule nel sangue periferico: globuli rossi cioè anemia, globuli bianchi cioè leucopenia e piastrine cioè trombocitopenia), anemia aplastica (è una malattia del midollo osseo caratterizzata dalla riduzione o dall'assenza di produzione di cellule del sangue, compresi globuli rossi, globuli bianchi e piastrine), eventi di demielinizzazione centrale e periferica (la perdita o il danneggiamento della guaina mielinica che avvolge gli assoni dei neuroni nel sistema nervoso centrale, SNC, e periferico, SNP), nonché casi di lupus eritematoso sistemico (una malattia autoimmune cronica e complessa che può coinvolgere molte parti del corpo, inclusi le articolazioni, la pelle, i reni, il cuore e il sistema nervoso), condizioni correlate al lupus e sindrome di Stevens-Johnson (una grave reazione avversa farmacologica rara ma potenzialmente letale, che colpisce la pelle e le membrane mucose) (20).

Per quanto riguarda le donne, quelle in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza. Questo metodo dovrebbe essere continuato per almeno cinque mesi dopo l'ultima somministrazione di adalimumab (20).

Uno studio prospettico<sup>66</sup>, ha esaminato, invece, cosa accade nel caso della gravidanza. È stato preso in considerazione un elevato numero di gravidanze (circa 2100) esposte ad adalimumab, di cui oltre 1500 casi nel primo trimestre. Non è emerso un aumento dei difetti congeniti nei neonati nati vivi (20).

Un registro di coorte<sup>67</sup> ha incluso 257 donne con artrite reumatoide (AR) o malattia di Crohn (MC), trattate con adalimumab, durante il primo trimestre, e ha confrontato i risultati con 120 donne

---

<sup>66</sup> Studio prospettico: è una forma di ricerca scientifica in cui i partecipanti vengono selezionati e quindi seguiti nel tempo per osservare gli effetti di un trattamento, una condizione o un intervento nel corso del tempo.

<sup>67</sup> Registro di coorte: è uno strumento di ricerca epidemiologica che raccoglie e conserva dati su un gruppo di persone, definite come coorte, che condividono una caratteristica comune o che sono esposte a un particolare fattore di rischio.

non trattate. Non sono state evidenziate differenze significative nei gravi difetti alla nascita tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate, con un tasso, rispettivamente, di 8,7% vs 6,8% per AR e 10,5% vs 9,4% per MC (20).

Studi preclinici<sup>68</sup> su scimmie non hanno rilevato tossicità per la madre, embriotossicità<sup>69</sup> o teratogenicità<sup>70</sup> con adalimumab (20).

Tuttavia, non ci sono dati preclinici disponibili sulla tossicità postnatale di adalimumab. L'inibizione del TNF- $\alpha$  può influenzare la risposta immunitaria del neonato, rendendo necessario l'uso di adalimumab durante la gravidanza solo se strettamente indicato. Adalimumab può attraversare la placenta e raggiungere il siero dei neonati nati da madri trattate, aumentando il rischio di infezioni nei bambini. Pertanto, è sconsigliato somministrare vaccini vivi, come il vaccino BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*, è un vaccino utilizzato principalmente per proteggere contro la tubercolosi, una malattia batterica causata da *Mycobacterium tuberculosis*) ai bambini esposti ad adalimumab in utero.

Relativamente all'allattamento, secondo le informazioni limitate disponibili nella letteratura pubblicata, adalimumab è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse, rappresentando circa lo 0,1% - 1% dei livelli nel sangue materno. Le immunoglobuline G somministrate per via orale sono soggette a proteolisi intestinale e hanno una bassa biodisponibilità, pertanto non si ritiene che possano avere effetti significativi sui neonati o lattanti. Di conseguenza, adalimumab può essere utilizzato durante l'allattamento (20).

Non ci sono dati preclinici disponibili, invece, sugli effetti di adalimumab sulla fertilità (20).

---

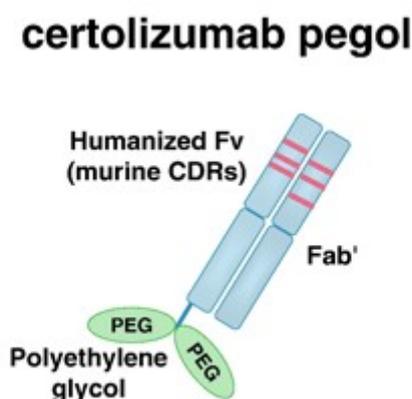
<sup>68</sup> Studi preclinici: è una fase della ricerca scientifica condotta in laboratorio e su modelli animali prima di passare agli studi clinici sull'uomo.

<sup>69</sup> Embriotossicità: capacità di un agente, come un farmaco o una sostanza chimica, di causare danni all'embrione durante lo sviluppo precoce.

<sup>70</sup> Teratogenicità: si riferisce alla capacità di un agente, come un farmaco o una sostanza chimica, di causare anomalie congenite o malformazioni nel feto durante la gravidanza.

### 3.2.CERTOLIZUMAB PEGOL

Certolizumab pegol è un inibitore del TNF- $\alpha$  approvato per il trattamento della spondilite anchilosante. È un frammento Fab'<sup>71</sup> di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) espresso in Escherichia Coli e coniugato con polietilenglicole (PEG). La struttura è osservabile in Figura 11 (21), certolizumab pegol è una delle due braccia della Y della molecola dell'anticorpo chiamato Fab', che contiene un sito di combinazione con l'antigene. Non contiene il frammento cristallizzabile (Fc) e quindi non induce una citotossicità mediata dal complemento o mediata dalle cellule T anticorpo-dipendente, né induce apoptosi in linfociti e granulociti o granulazione dei neutrofilo (20).



**Figura 11:** Diagramma semplificato della struttura molecolare di certolizumab pegol (21).

L'utilizzo di certolizumab pegol per la SA è indicato, negli adulti con spondilite anchilosante attiva grave, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (20).

---

<sup>71</sup> Fab': *fragment antigen binding*, è una porzione di un anticorpo che contiene il sito di legame per l'antigene. Gli anticorpi, o immunoglobuline, sono proteine del sistema immunitario che riconoscono e si legano a specifiche molecole chiamate antigeni. Un anticorpo completo ha una struttura a forma di "Y" con due braccia di legame per l'antigene (Fab) e una regione costante (Fc).

Il trattamento con certolizumab pegol deve essere avviato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nella gestione delle patologie per cui è indicato. Inoltre, ai pazienti deve essere fornita una scheda promemoria specifica (20).

La dose iniziale raccomandata per pazienti adulti è di 400 mg, somministrata tramite 2 iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna, alle settimane 0, 2 e 4. Successivamente, la dose di mantenimento per pazienti adulti con SA è di 200 mg ogni 2 settimane o 400 mg ogni 4 settimane. Dopo almeno un anno di trattamento, nei pazienti che hanno raggiunto una remissione prolungata, è possibile ridurre la dose di mantenimento a 200 mg ogni 4 settimane (20).

### 3.2.1. FARMACOCINETICA

La farmacocinetica è la branca della farmacologia che studia ciò che il corpo fa ad un farmaco una volta che è stato assunto, ovvero come il corpo interagisce con un farmaco nel corso del tempo. Questo processo include l'assorbimento del farmaco nel corpo, la sua distribuzione nei tessuti e negli organi, la metabolizzazione (cioè come il corpo trasforma il farmaco) e l'eliminazione (cioè come il farmaco lascia il corpo). La farmacocinetica, quindi, analizza come questi processi influenzano la concentrazione del farmaco nel sangue e nei tessuti, determinando così la sua efficacia e sicurezza.

Per quanto riguarda certolizumab pegol, le sue concentrazioni plasmatiche variano in maniera proporzionale alla dose somministrata (20).

**Assorbimento:** dopo somministrazione sottocutanea, il picco di concentrazione plasmatica di certolizumab pegol viene raggiunto tra le 54 e le 171 ore post-iniezione. La biodisponibilità<sup>72</sup> del farmaco è circa dell'80% (con un intervallo tra il 76% e l'88%) quando somministrato per via sottocutanea, rispetto alla somministrazione endovenosa.

---

<sup>72</sup> Biodisponibilità: è la misura della quantità e della velocità con cui un farmaco è disponibile nel sito d'azione desiderato dopo la somministrazione

**Distribuzione:** il volume apparente di distribuzione<sup>73</sup> (V/F) è stato stimato in 8,01 litri in pazienti con artrite reumatoide, secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione, e in 4,71 litri in pazienti con psoriasi a placche.

**Biotrasformazione ed eliminazione:** la PEGilazione, che consiste nel legare covalentemente polimeri di PEG ai peptidi, rallenta l'eliminazione di questi composti dal sangue tramite vari meccanismi, tra cui la riduzione della clearance renale, la diminuzione della proteolisi e la riduzione dell'immunogenicità. Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo coniugato con PEG, progettato per estendere l'emivita plasmatica terminale di eliminazione del Fab' fino a un livello comparabile a quello di un anticorpo intero (20).

L'emivita terminale di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) di certolizumab pegol è stata approssimativamente di 14 giorni, per tutti i dosaggi studiati. La clearance, dopo somministrazione sottocutanea, è stata stimata in 21,0 mL/h in pazienti con artrite reumatoide, con una variabilità interindividuale del 30,8% (CV) e una variabilità tra eventi del 22%. L'uso del metodo ELISA<sup>74</sup> per valutare la presenza di anticorpi contro certolizumab pegol ha mostrato un aumento della clearance di circa tre volte. Nei pazienti con artrite reumatoide, la clearance è risultata essere del 29% più bassa nei soggetti di 40 kg e del 38% più alta nei soggetti di 120 kg, rispetto a un individuo di 70 kg. Nei pazienti con psoriasi, la clearance dopo somministrazione sottocutanea era pari a 14 mL/h con una variabilità tra soggetti del 22,2% (CV) (20).

Il frammento Fab' di certolizumab pegol, contenendo composti proteici, viene prevedibilmente degradato a peptidi e amminoacidi tramite proteolisi. La componente deconiugata

---

<sup>73</sup> Volume apparente di distribuzione: indica quanto velocemente e in che misura un farmaco si diffonde nei tessuti corporei rispetto alla concentrazione nel sangue.

<sup>74</sup> Metodo ELISA: è utilizzato per rilevare e quantificare gli anticorpi specifici contro certolizumab pegol nel siero dei pazienti trattati con questo farmaco. Si basa su piastre microtiter rivestite con certolizumab pegol o un analogo, che catturano gli anticorpi anti-certolizumab pegol nel siero. Successivamente, viene aggiunto un enzima che, in presenza di anticorpi specifici, genera un segnale misurabile, proporzionale alla loro concentrazione. Questo metodo è fondamentale per monitorare la risposta al trattamento e valutare la sicurezza, permettendo di adattare la terapia in base alla formazione di anticorpi e migliorare la gestione del trattamento.

del PEG (parte del polimero di PEG che è stata separata o rimossa dalla molecola a cui era precedentemente coniugata) è rapidamente eliminata dal plasma ed escretata a livello renale, anche se la quantità esatta non è nota (20).

### 3.2.2. FARMACODINAMICA

La farmacodinamica è definita come lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione.

**Meccanismo d'azione:** certolizumab pegol mostra un'elevata affinità per il TNF- $\alpha$  umano, con una costante di dissociazione<sup>75</sup> (Kd) di 90 pM. Neutralizza selettivamente il TNF- $\alpha$  umano (IC90 di 4 ng/ml per l'inibizione del TNF- $\alpha$  in vitro sulla linea cellulare L929 di fibrosarcoma murino<sup>76</sup>), senza però neutralizzare la linfotossina  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ), che può essere coinvolta in altre vie biologiche e funzioni immunitarie.

Certolizumab pegol ha dimostrato di neutralizzare, dose-dipendentemente, il TNF- $\alpha$  umano, sia nella sua forma solubile, che associata alla membrana cellulare (20).

Nei monociti umani, Cimzia inibisce, dose-dipendentemente, il TNF- $\alpha$  indotto dal lipopolisaccaride (LPS) e la produzione di IL-1 $\beta$ , il che suggerisce un'azione anti-infiammatoria che si estende oltre la neutralizzazione del TNF- $\alpha$  (20).

Inoltre, certolizumab pegol, non contiene il frammento cristallizzabile (Fc), tipicamente presente negli anticorpi completi, quindi non induce fissazione del complemento né causa citotossicità anticorpo dipendente in vitro. La fissazione del complemento è un processo in cui un

---

<sup>75</sup> Costante di dissociazione: utilizzato per descrivere l'affinità di legame tra una molecola di un farmaco (o di un ligando) e il suo bersaglio, come un recettore o un antigene.

<sup>76</sup> IC90 4 ng/ml: indica la concentrazione di certolizumab pegol, necessaria, per inibire il 90% dell'attività del TNF $\alpha$ , in vitro, sulla linea cellulare L929 di fibrosarcoma murino. Questo parametro fornisce una misura della potenza del farmaco nel bloccare l'azione del TNF $\alpha$ , una citochina pro-infiammatoria, che è implicata in numerosi processi patologici associati alle malattie autoimmuni e infiammatorie.

anticorpo legato a un antigene attiva la cascata del complemento, che può portare alla lisi delle cellule bersaglio. La citotossicità anticorpo dipendente, invece, è un processo in cui le cellule bersaglio vengono distrutte da cellule del sistema immunitario (come i macrofagi) legate agli anticorpi attraverso il loro Fc. Questo è vantaggioso perché riduce il rischio di effetti collaterali potenzialmente dannosi associati a questi processi immunitari attivati dall'anticorpo completo (20).

Non induce apoptosi nei monociti o nei linfociti derivanti dal sangue periferico umano, né degranolazione dei neutrofili. È, quindi, progettato per ridurre l'infiammazione, senza causare la morte delle cellule del sistema immunitario coinvolte nella risposta infiammatoria. Questo è importante per evitare effetti collaterali negativi sulla funzione immunitaria globale del paziente. La mancanza di induzione dell'apoptosi nei monociti e nei linfociti implica che, certolizumab pegol, non provoca la morte delle cellule immunitarie che potrebbero essere coinvolte nella risposta immunitaria contro l'infiammazione cronica. Ciò aiuta a limitare il danno tissutale causato dall'infiammazione in condizioni come la SA (20).

### 3.2.3. INTERAZIONE CON FARMACI

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha rivelato che l'uso concomitante di metotrexato, corticosteroidi, FANS e analgesici non influisce sulla farmacocinetica del certolizumab pegol. Tuttavia, non è raccomandata l'associazione di certolizumab pegol con anakinra o abatacept.

In studi clinici è stato, infatti, osservato che l'uso concomitante di anakinra (un antagonista dell'interleuchina 1) o abatacept (un modulatore del CD28) insieme a un altro antagonista del TNF- $\alpha$  come etanercept può causare infezioni gravi e neutropenia. Non è stato riscontrato alcun beneficio aggiuntivo rispetto all'uso dell'antagonista del TNF- $\alpha$  da solo. A causa della natura tossica degli eventi avversi osservati con questa combinazione, possono verificarsi tossicità simili anche con l'uso di anakinra o abatacept insieme ad altri antagonisti del TNF- $\alpha$ . Di conseguenza, l'uso di certolizumab pegol in combinazione con anakinra o abatacept non è raccomandato (20).

La somministrazione concomitante di certolizumab pegol e metotrexato non ha influenzato significativamente la farmacocinetica del metotrexato. Inoltre, confrontando diversi studi, la farmacocinetica del certolizumab pegol risultava simile a quella osservata in soggetti sani (20).

### 3.2.4. EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA

Certolizumab pegol è stato oggetto di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo: AS001. Il quale, ha coinvolto 325 pazienti, con età  $\geq 18$  anni, con insorgenza di spondiloartrite assiale attiva da almeno 3 mesi, come definito dai criteri di classificazione della spondiloartrite assiale (*Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS*). La popolazione complessiva con spondiloartrite assiale includeva sottopolazioni con e senza (spondiloartrite assiale non radiografica) evidenza radiografica di spondilite anchilosante (SA). I pazienti erano caratterizzati da un indice BASDAI  $\geq 4$ , dolore spinale  $\geq 4$  su scala NRS<sup>77</sup> da 0 a 10 e aumentata proteina-C reattiva (PCR) o evidenza di presenza di sacroileite alla risonanza magnetica per immagini (RMI). I pazienti dovevano essere intolleranti o aver avuto una risposta inadeguata ad almeno un FANS. Complessivamente, il 16% dei pazienti ha avuto una precedente esposizione ad un'antagonista del TNF- $\alpha$  (20).

Il trattamento prevedeva una dose di carico, di certolizumab pegol, di 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 o di placebo, seguita da 200 mg, di certolizumab pegol, ogni 2 settimane, oppure da 400 mg, di certolizumab pegol, ogni 4 settimane, oppure da placebo. L'87,7% dei pazienti ha ricevuto un trattamento concomitante con FANS. L'*endpoint* primario di efficacia è stato il tasso di risposta ASAS20 alla settimana 12.

Nei risultati principali, il 58% dei pazienti trattati con certolizumab pegol 200 mg ogni 2 settimane e il 64% con certolizumab pegol 400 mg ogni 4 settimane, ha mostrato una risposta

---

<sup>77</sup> Scala NRS: *Numerical Rating Scale*, è uno strumento utilizzato per valutare l'intensità del dolore o di altri sintomi soggettivi. Consiste in una scala numerica da 0 a 10, dove il paziente indica il proprio livello di sintomatologia assegnando un punteggio.

ASAS20 mentre, solo il 38% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo ha raggiunto una risposta ASAS20 (20).

Sono stati osservati miglioramenti significativi anche nei punteggi ASAS40, ASAS 5/6 e BASDAI-50 fino alla settimana 48, sia nella popolazione generale che nelle sottopopolazioni di spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica. Le risposte ASAS20 nelle donne non sono state statisticamente diverse da quelle osservate nel gruppo placebo fino dopo la settimana 12 (20).

Questi risultati confermano l'efficacia di certolizumab pegol nel trattamento dell'attività infiammatoria associata alla spondiloartrite assiale, supportando il suo utilizzo clinico in questa indicazione (20).

Le reazioni avverse segnalate durante il trattamento con certolizumab pegol derivano principalmente da sperimentazioni cliniche controllate con placebo e da segnalazioni post-marketing. Queste reazioni, ritenute almeno possibilmente correlate al trattamento, sono classificate per sistemi e organi e suddivise in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); frequenza non nota (non definibile sulla base dei dati disponibili) (20).

Per quanto riguarda le infezioni e infestazioni, sono comuni le infezioni batteriche (inclusi ascessi) e le infezioni virali (come herpes, papillomavirus e influenza). Sono invece non comuni le sepsi (inclusi casi di insufficienza multi-organo e shock settico), la tubercolosi e le infezioni fungine (come candidiasi, istoplasmosi e pneumocistosi) (20).

In relazione ai tumori benigni, maligni e non specificati (comprese cisti e polipi), si osservano tumori solidi, tumori della cute escluso il melanoma, lesioni precancerose (inclusi leucoplachia orale e nevo melanocitico), tumori benigni e cisti (incluso papilloma della cute) con una frequenza non comune. I linfomi, i tumori gastrointestinali e il melanoma sono invece rari (20).

Tra le patologie del sistema emolinfopoietico, sono comuni i disturbi degli eosinofili e la leucopenia (inclusi neutropenia e linfopenia), mentre sono non comuni l'anemia, la linfadenopatia, la trombocitopenia e la trombocitosi. Raramente si verificano pancitopenia, splenomegalia, eritrocitosi e anomalie nella morfologia dei globuli bianchi (20).

Per quanto riguarda i disturbi del sistema immunitario, sono non comuni la vasculite, il lupus eritematoso, l'ipersensibilità al farmaco, i disturbi allergici e la positività agli autoanticorpi, il trattamento con Cimzia può comportare la formazione di anticorpi antinucleo (ANA<sup>78</sup>). Rari sono invece l'edema angioneurotico, la sarcoidosi, la malattia da siero e la pannicolite (incluso l'eritema nodoso) (20).

Tra le patologie endocrine, i disturbi della tiroide sono rari (20).

In merito ai disturbi del metabolismo e della nutrizione, sono non comuni lo squilibrio elettrolitico, la dislipidemia, i disturbi dell'appetito e le variazioni ponderali, mentre l'emosiderosi è rara (20).

I disturbi psichiatrici includono l'ansia (inclusa l'irrequietezza) e i disturbi dell'umore, che sono non comuni, mentre sono rari i tentativi di suicidio, il delirio e l'insufficienza mentale (20).

Le patologie del sistema nervoso coinvolgono le cefalee (inclusa l'emigrania) e le alterazioni sensoriali, che sono comuni, le neuropatie periferiche, il capogiro e il tremore, che sono non comuni, e la neurite acustica, la nevralgia del trigemino e la prodotta della coordinazione o dell'equilibrio, che sono rari. La sclerosi multipla è una patologia con frequenza non nota (20).

I pazienti trattati con certolizumab pegol devono essere monitorati attentamente per rilevare segni e sintomi di contagio, inclusa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento. Poiché

---

<sup>78</sup> ANA: anticorpi antinucleo, diretti contro i componenti del nucleo delle cellule. Questo significa che anziché difendere l'organismo da agenti esterni come batteri e virus, gli ANA attaccano i normali componenti cellulari dell'organismo stesso.

l'eliminazione di certolizumab pegol può richiedere fino a cinque mesi, il monitoraggio deve continuare per tutto questo periodo (20).

Il trattamento non deve iniziare nei pazienti che presentano un'infezione attiva clinicamente significativa inclusa, infezioni croniche o localizzate, finché l'infezione non è sotto controllo. I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante il trattamento devono essere strettamente osservati, e la somministrazione del farmaco deve essere interrotta se confrontata una nuova infezione grave, fino a quando questa non è sotto controllo (20).

I medici devono usare cautela nell'usare certolizumab pegol in pazienti con storia di infezioni ricorrenti o opportunistiche, o in quelli con condizioni predisponenti alle infezioni, come l'uso concomitante di farmaci immunosoppressori(20).

Infezioni gravi, tra cui sepsi e tubercolosi (compresa la tubercolosi miliare, disseminata ed extrapolmonare), e infezioni opportunistiche (come istoplasmosi, nocardia e candidiasi) sono state riportate in pazienti trattati con certolizumab pegol. Alcuni di questi eventi sono stati fatali. (20).

Per quanto riguarda le donne, quelle in età fertile devono valutare l'uso di un metodo contraccettivo efficace. Per le donne che stanno pianificando una gravidanza, potrebbe essere considerata la contraccezione continua fino a 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di certolizumab pegol, considerando il suo tempo di eliminazione. Tuttavia, è essenziale anche considerare le necessità del paziente di essere adeguatamente trattato (20).

Durante la gravidanza, invece, i dati raccolti da oltre 1300 donne esposte a certolizumab pegol, con esiti di gravidanza noti (tra cui più di 1000 durante il primo trimestre), non indicano effetti malformativi correlati a questo trattamento. Tuttavia, poiché l'esperienza clinica è ancora limitata, si stanno raccogliendo ulteriori dati per definire meglio l'eventuale aumento del rischio associato alla somministrazione di certolizumab pegol durante la gravidanza (20).

Studi condotti su animali utilizzando un anticorpo anti-TNF- $\alpha$  di ratto non hanno evidenziato effetti sulla fertilità o danni fetali significativi. Tuttavia, questi dati non sono sufficienti per determinare la tossicità riproduttiva umana (20).

A causa del suo effetto inibitorio sul TNF- $\alpha$ , l'uso di certolizumab pegol, durante la gravidanza, potrebbe alterare la risposta immunitaria normale nel neonato. Pertanto, il suo impiego deve essere valutato solo se clinicamente necessario.

Studi preclinici suggeriscono un trasferimento placentare basso o trascurabile di certolizumab pegol. In uno studio clinico, le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol nei neonati erano generalmente al di sotto del limite di quantificazione. Tuttavia, il significato clinico di questi bassi livelli non è completamente compreso.

Si raccomanda, di attendere almeno 5 mesi, dopo l'ultima somministrazione di certolizumab pegol alla madre durante la gravidanza, prima di procedere con la somministrazione di vaccini vivi o attenuati (come il vaccino BCG) ai neonati, a meno che il beneficio della vaccinazione non superi chiaramente il rischio potenziale (20).

Relativamente all'allattamento, uno studio clinico condotto su 17 donne trattate con certolizumab pegol, ha rivelato un trasferimento minimo dal plasma al latte materno. Si stima che una percentuale molto piccola della dose materna di certolizumab pegol, compresa tra lo 0,04% e lo 0,30%, possa raggiungere il neonato entro un periodo di 24 ore. Inoltre, poiché certolizumab pegol è una proteina che si degrada nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale, la sua biodisponibilità assoluta dovrebbe essere estremamente bassa in un neonato che viene allattato al seno (20).

Riguardo alla fertilità, nei roditori maschi sono stati osservati effetti sulla misura della motilità spermatica<sup>79</sup> e una tendenza alla diminuzione della conta spermatica<sup>80</sup>, che però non sembrano avere conseguenze dirette sulla fertilità (20).

In uno studio clinico condotto su 20 uomini sani, è stato valutato l'effetto di una singola dose sottocutanea di 400 mg di certolizumab pegol rispetto a un placebo sui parametri di qualità dello sperma. Durante il periodo di *follow-up* di 14 settimane, non sono stati osservati effetti significativi del trattamento con certolizumab pegol rispetto al placebo sui parametri di qualità dello sperma. Questi risultati suggeriscono che, nelle condizioni di studio specifiche, certolizumab pegol non sembra avere un impatto negativo sulla qualità dello sperma nei soggetti maschili sani (20).

Tuttavia, è sempre importante consultare il proprio medico per valutare attentamente ogni possibile impatto sulla fertilità prima di iniziare o continuare un trattamento con certolizumab pegol (20).

---

<sup>79</sup> Motilità spermatica: si riferisce alla capacità degli spermatozoi di muoversi e di spostarsi attraverso il fluido seminale e, eventualmente, nell'apparato riproduttivo femminile per raggiungere e fecondare l'ovulo

<sup>80</sup> Conta spermatica: si riferisce al numero di spermatozoi presenti nel liquido seminale di un uomo. È uno dei parametri fondamentali utilizzati per valutare la salute riproduttiva maschile e la potenziale fertilità.

## 4. CONCLUSIONI

Il presente lavoro di Tesi ha avuto come oggetto i farmaci biologici nel trattamento della spondilite anchilosante, iniziando dalla classificazione della malattia all'interno delle spondiloartriti, passando alla sua descrizione quale malattia cronica infiammatoria.

È stata, poi, presa in considerazione la sua incidenza, che risulta essere tre volte maggiore nei maschi, rispetto alle femmine, descrivendo, poi, che clinicamente si manifesta con dolore lombare cronico e rigidità spinale progressiva, spesso accompagnati da manifestazioni extra-articolari.

È stato analizzato, quindi, anche l'impatto che questa malattia può avere a livello sociale e lavorativo.

Si è esaminata, poi, la patogenesi della SA che risulta complessa e legata a fattori genetici, immunologici e ambientali, dimostrando come il gene HLA-B27 sia fortemente associato alla malattia, la cui diagnosi, basata su criteri clinici, radiologici e laboratoristici, include, appunto, la valutazione della presenza del gene HLA-B27.

Ci si è, poi, concentrati sulla terapia prevista per la SA, la quale comprende diverse modalità, tra cui il trattamento non farmacologico, come l'esercizio fisico e la fisioterapia, e il trattamento farmacologico, che include i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i glucocorticoidi, i farmaci modificanti la malattia (DMARD) e le terapie biologiche mirate, come gli inibitori del TNF- $\alpha$  (TNFi).

Ponendo l'attenzione, quindi, sul fattore di necrosi tumorale, TNF- $\alpha$  e sul fatto che questo rappresenti il bersaglio dei TNFi, ci si è focalizzati su due TNFi: adalimumab e certolizumab pegol.

Entrambi sono degli anticorpi monoclonali, che differiscono per struttura: certolizumab pegol, infatti, a differenza di adalimumab, è privo del frammento Fc della catena pesante, che è responsabile di alcune funzioni effettrici delle immunoglobuline, riducendone il rischio di citotossicità mediata da anticorpi.

Non sono ad oggi disponibili studi clinici di confronto diretto fra adalimumab e certolizumab pegol, che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia e sicurezza: non ci sono, quindi, criteri forti per decidere con quale farmaco anti-TNF- $\alpha$  iniziare il primo trattamento nella SA.

Nella scelta del trattamento, quando l'efficacia è equivalente, la comodità di somministrazione, l'aderenza e le preferenze del paziente giocano un ruolo fondamentale.

Adalimumab, per quanto riguarda la farmacocinetica, è caratterizzato da un assorbimento ritardato con picco sierico entro 5 giorni dalla somministrazione: ha, quindi, una lunga emivita, che consente la somministrazione ogni due settimane e viene somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Certolizumab pegol, è coniugato con polietilenglicole (PEG) che, migliorandone la solubilità e la stabilità, ne prolunga la durata d'azione: è prevista, comunque, la somministrazione iniziale che avviene in dosi di carico, seguite da dosi di mantenimento ogni due o quattro settimane. Anche questo viene somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Adalimumab, così come certolizumab pegol, possono essere utilizzati in combinazione con metotrexato o altri DMARD, monitorandone attentamente le reazioni avverse per le possibili interazioni farmacologiche.

Gli effetti collaterali risultano simili, così come lo sono le indicazioni da seguire nel caso di gravidanza e allattamento.

Entrambi i farmaci hanno dimostrato efficacia nel migliorare i sintomi e la qualità di vita dei pazienti con spondilite anchilosante: tuttavia, le differenze nella struttura molecolare, nella farmacocinetica e nella farmacodinamica, possono influenzare la scelta tra i due, che dipende dalle necessità cliniche e dalle preferenze del paziente.

La scelta tra adalimumab e certolizumab pegol dipende, quindi, da vari fattori, inclusi la risposta individuale del paziente, le preferenze personali e le considerazioni pratiche relative alla somministrazione e alla frequenza delle dosi.

In conclusione, la terapia biologica con inibitori del TNF- $\alpha$  rappresenta un ottimo approccio nel trattamento della spondilite anchilosante, offrendo una gestione dei sintomi più efficace e migliorando la qualità della vita dei pazienti affetti da questa malattia cronica e debilitante.

## 5. RINGRAZIAMENTI

Ho pensato per anni a come sarebbe stato questo momento, l'ho immaginato, sognato, desiderato, a volte l'ho accantonato, arrivando, persino ad odiarne il pensiero. Ed ora è qui, è arrivato, anche se, spesse volte, l'avevo ritenuto impossibile. Ne sono trascorsi di anni, e le persone che mi sono state accanto sono parecchie, qualcuno ha seguito questo percorso dall'inizio alla fine, qualcun altro non è più presente, qualcun altro, ancora, è arrivato dopo. Ciò che ho fatto in questi anni, ha avuto una grossa influenza su ciò che sono stata e diventata, ed ho imparato che non esiste il tempo perso, ma che, ogni tempo, lo abbiamo dedicato a ciò in cui abbiamo creduto e, giusto o sbagliato che sia, ci ha sempre insegnato qualcosa, e fatto arrivare dove siamo ora.

Le persone che devo ringraziare sono molte, ed è per questo, soprattutto, che oggi sono grata alla vita.

Grazie, il primo, va alla mia Famiglia, la forza motrice della mia vita, per l'amore dato senza pretendere mai nulla in cambio, per la vita, per ciò che sono. Questo traguardo è vostro, oltre che mio. La mia laurea è il coronamento di ciò che da voi ho imparato, dell'appoggio che non mi avete mai negato. A voi, che avete saputo aspettare, senza perdere la speranza mai, io devo tutto. Nel mio cuore, saremo noi quattro, su una spiaggia, a goderci il sole ed il mare, per sempre.

Grazie a mia madre, Emanuela, il motivo per cui respiro. Sei come ti avrei disegnata. Mi piaci, perché mi hai sempre insegnato a girarmi verso il mare e i girasoli, perché mi perdoni ancora prima che sbagli; e mi piaci, perché ti fai in quattro per chi ami, perché non sei mai ferma, perché sei la mia migliore amica. Mi piaci perché sei il mio faro nelle notti di tempesta e perché, anche se a volte ci facciamo la guerra (perché a noi piace anche così), sei la mia persona preferita. E mi piaci, anche se, ogni tanto, penso, che mi hai messo tu in questo bel pasticcio, che chiamiamo vita, ed ora che sono cresciuta, realizzo che, là fuori, il mio più grosso problema ma anche la mia più grande fortuna, è che nessuno ti somiglia e nessuno sa amare come te. Perché nessuno è come la mia Manuella. A te, che

ci hai creduto, prima ancora che ci credessi io e anche quando ho smesso di farlo. A te, che sei la sola al mondo che sa, del mio cuore, ciò che è stato sempre. Grazie per essere la mia mamma.

Grazie a mio padre, Paolo, l'uomo della mia vita, bello come Napoli. Da te ho ereditato il passo, la tua marcia, la voglia di arrivare e il coraggio di correre da sola, di saltare dove il mondo prevede gli ostacoli, ho imparato dalle tue gambe, per quanto diverse dalle mie, a non fermarmi. Ho sempre desiderato che arrivasse questo giorno per essere, per te, ancora di più, motivo di orgoglio, perché io sono felice se tu lo sei. Grazie per la tua costante dedizione nel rendermi felice. Mi hai insegnato che l'amore non ha bisogno di parole, mi hai insegnato ad ascoltare i silenzi, a guardare gli occhi. Mi hai insegnato che ci vuole pazienza e altrettanto coraggio. Mi hai insegnato che valgo senza l'approvazione altrui. Mi hai insegnato che posso farcela solo con le mie forze. Mi hai insegnato che la vita non è solo bianco e nero ma ci sono mille colori e mille sfumature bellissime. Si' stato 'o primmo ammore e 'o primmo e ll'urdemo sarraje pe' mme. Grazie, per essere il mio papà.

Grazie a mia sorella Erika, la mia stella polare, grazie per essere il mio riparo quando le cose si fanno pesanti, quando il silenzio è troppo e le voci sono assordanti, tu metti tutto in ordine. Quando il caos è così forte, e l'ordine non funziona, tu mi ripari. Rimetti ogni cosa al suo posto. Quando la vita è solo un disastro e io non so qual è la cosa giusta, tu mi indichi la strada. Mi fai capire dove sbaglio, cosa sbaglio, quando sbaglio. Mi tieni per mano quando sono nel buio, mi lasci andare in nei momenti di luce, sai quando sono felice e quando sono triste, quando mi sto per fare del male e quando invece sto facendo bene per me stessa. La verità è che tu mi ripari e quando tutto è frastuono tu metti le mani sulle mie orecchie e riesci a portare la calma. Ovunque sia, saremo insieme.

Grazie a Daniele, per essere mio fratello, per le parole giuste al momento giusto, per i nostri momenti, per la comprensione, per gli aperitivi elettronici e per esserci, per i consigli, per il tentativo di insegnarmi la vita, per la presenza costante, per me sei casa.

Grazie a Giorgia, mia cugina, mia sorella, la mia persona nel mondo. Non troverò mai le parole giuste per descrivere quello che sei per me, sei il mio cuore, sei amore, sei consiglio, sei affetto, sei

rimproveri quando servono e dolcezza quando mi crolla il mondo addosso, sei la mia metà. E lo sai, che se riniziasse un'altra vita, io non chiederei che fosse infinita, ma, mi basterebbe sapere che esisti, che in ogni tempo, saremo per sempre noi.

Grazie ai miei cugini, per i bambini che insieme siamo stati e continueremo ad essere.

A Matteo, una delle persone migliori che io conosca, perché so che potremo sempre contare l'uno sull'altra. A Marianna, per la dolcezza e l'affetto. E a tutti e due, grazie, perché ora posso ringraziare anche il nostro/a piccolino/a che verrà, sarai tanto amato/a, e un giorno capirai quanto sei stato/a fortunato/a ad essere parte di questa famiglia.

A Leonardo, perché con la sua finta (spero) cattiveria, ha alleggerito molti miei momenti no, e perché, alla fine, chi batte ama, e noi ci amiamo davvero.

A Eduardo, per essere stato la miglior peste che potessi avere come compagno di giochi, e perché, anche se cresciuti, so che ci teniamo sempre d'occhio. A Amanda, per la leggerezza in grado di sollevarmi l'umore, per essere mia amica.

A Manuel, che spesso mi capisce senza che io mi debba spiegare, per saperci essere e per tenermi sempre la mano.

A Mattia, per farmi ridere come nessuno mai, per essere così simile a me e così diverso, per la certezza che saremo sempre insieme, perché non sarei mai completa senza te al mio fianco, sei il fratellino che ho sempre desiderato.

Grazie ai miei zii, per la certezza che essere una famiglia significa davvero che nessuno verrà mai abbandonato o dimenticato.

A mio zio Giorgio, perché è una persona giusta, e per come brillano ancora gli occhi alle persone quando parlano di lui, grazie per esserci stato, per esserci, e perché ci sarai. A mia zia Tiziana, perché, nonostante la corazza, sarebbe la prima persona da cui mi rifugerei, se la mia mamma fosse impegnata.

A mia zia Liviana, perché siamo cresciute insieme, perché c'è sempre ed è mia amica, oltre che mia zia. A mio zio Stefano, per le risate, e per le belle giornate che abbiamo passato insieme quando ero piccola ed ero la vostra bambina.

A mio zio Paolo, perché ci siamo divertiti molto, e perché non ha mai cercato di cambiarmi, neanche quando facevo la bulla con gli altri bambini, e perché continueremo a farlo. A mia zia Sonia, per la dolcezza e la comprensione, perché conta la qualità del tempo che si passa insieme, e non la quantità.

Grazie ai miei zii Gianfranco e Margherita, perché, nonostante la distanza, sanno esserci, e nei momenti insieme, con la loro disponibilità e il loro amore, annullano il tempo passato lontani.

Grazie a Silvano, mio fratello, il mio faro, sa sempre indicarmi qual è la strada, mi consiglia senza mai imporsi, è il mio punto di riferimento, e nonostante l'età diversa e il fatto che le vite dei nostri genitori ci abbiano portati lontano fisicamente, è una delle persone che sento più vicine in assoluto e per le quali ringrazierò sempre la mia famiglia. E grazie alle sue meravigliose bimbe, Sienna e Milena, potranno sempre contare su di me.

Grazie a Mary Elen, Bill, John, Cecilia, ed Adam per essere parte della mia famiglia, per le gioie condivise e l'amore che supera ogni distanza.

Grazie a mia nonna Irma, per i ricordi felici della mia infanzia, e per averci dato Napoli, a mio zio Giancarlo, perché sono sicura che tiene sempre il suo sguardo su di me.

A mia nonna Maria, per essere stata il mio rifugio da piccola e per i momenti di gioia che ho passato con lei, per l'amore e le preghiere, per la bontà. A mio nonno Giuseppe, per quello che è stato per la Martina bambina.

So che non sarò mai sola, in un mondo in cui ci siete tutti voi. Vi voglio bene.

Grazie ai miei amici, per essere stati la mia salvezza.

A Maddalena, per essere ciò che mi calma, per le scelte ponderate, per essere la parte razionale che frena, a volte, il mio istinto, per esserci, senza bisogno di dirselo.

A Rachele, per essermi stata accanto sempre, per aver condiviso l'adolescenza ed essere diventata grande insieme a me.

Ad Alessandra, per gli anni in cui tutto ci sembrava più semplice, per la certezza che comunque ci saremo sempre l'una per l'altra.

Ad Alba, per aver condiviso con me una grossa parte della mia vita, per essere cresciute tenendoci per mano, per i ricordi che custodiremo per sempre.

A Mara, per la forza, per il coraggio, per l'amore incondizionato e per l'ascolto, mai negato, anche nei momenti in cui tutto per lei era buio. Sei il mio filo rosso. Grazie a Leo, per essere il sole di cui avevo bisogno, per la spensieratezza e la leggerezza che cercherò sempre. Grazie a Filippo, per le risate e i gin tonic, per i gesti che non hanno bisogno di parole, per avermi sempre spalancato la porta di casa. Siete famiglia per me.

A Laura, il calmante naturale più potente che ci sia, per non avermi mai lasciata, per avermi spronata a farcela, sei mia cognata, per sempre, sai già tutto senza che io lo dica, e grazie alla nuova amica che tiene dentro di sé.

Grazie ad Andrea, per essere per me ciò che Harry è per Hermione, e a Silvia, la nostra polvere magica, la dolcezza che a volte mi manca e il palloncino a cui mi aggrappo se ho bisogno di leggerezza, un grazie è poco per voi che, per me, siete casa, porto sicuro, patatine e caramelle, e chi mi conosce sa cosa siano per le patatine e le caramelle gommose. Grazie per il tempo che mi avete dedicato, per essere sempre accanto a me. Bukowski diceva che l'essere umano ha due grandi difetti: l'incapacità di arrivare in orario e l'incapacità di mantenere le promesse. Io non posso garantirvi che sarò sempre in orario, ma vi prometto che, anche se in ritardo, ci sarò per sempre. Questa frase penso riassume tutto, l'orario non è un problema per noi, che probabilmente, staremmo sempre partendo

nello stesso momento, il resto è ciò che sappiamo, è una certezza. Ci saremo per sempre, l'uno per l'altra. Siete i miei migliori amici.

Grazie a Filippo e agli anni passati con Andrea in pizzeria, per aver reso i sabati e le domeniche una festa, invece che giornate di lavoro. Per i consigli che non mi ha mai negato, per essere mio amico.

Grazie a Matteo, Giacomo e Diego, Kevin e a Notte Telo, per gli anni migliori di sempre, per essere cresciuti insieme, e perché so che quando li chiamerò, risponderanno sempre, anche se il tempo passato insieme è diminuito e cambiato. Anche se stiamo diventando grandi.

Grazie al Dade, per essere stato vicino a me ad ogni esame, ti sentivo.

Grazie alle mie amiche dell'università, Angela, Annachiara e Giulia, per aver condiviso con me gioie e dolori, per il sostegno, per l'amicizia.

Grazie a Moveya e ai miei colleghi, per essere stati una casa, prima di un lavoro, per avermi alleggerito la testa dai pensieri, per avermi compresa e sostenuta. Ad Ale, per avermi spronato, per il tempo che mi ha concesso, per l'incoraggiamento, per esserci stato; a Giovanni, per la spensieratezza quando ne avevo più bisogno; a Riccardo, per avermi aiutato a non mollare; ad Orietta, per l'allegria e per avermi capita senza bisogno di parlare.

Grazie anche a chi non ho citato personalmente, ma che ha fatto parte della mia vita in questi anni, ognuno, a modo suo, ha contribuito a rendermi ciò che sono, e a portarmi fin qui.

Grazie alla mia relatrice, la Professoressa Sara De Martin, per la disponibilità e la gentilezza.

Grazie al mio co-relatore, il Professor Nicola Ferri, con cui ho piacevolmente lavorato e condiviso questo lavoro di Tesi. La mia stima e il mio più sentito grazie per la disponibilità, per l'aiuto offertomi, per la revisione attenta dell'elaborato e per avermi sostenuto verso una soddisfacente conclusione del percorso accademico.

Per ultima, perché è lì che di solito mi posiziono, voglio ringraziare me stessa, perché, oggi, ho finalmente capito, che me lo merito. Per tutte le volte in cui mi sono sentita sbagliata, in cui ho pensato di aver deluso tutti, quando, in realtà, stavo deludendo me stessa. Per tutte le volte in cui mi sono scusata con la bambina che ero, per non riuscire a raggiungere il traguardo. Per le volte in cui ho creduto di non essere all'altezza, di aver sbagliato tutto. A me, che sono stata forza, quando tutto intorno si faceva pesante, quando ero proprio io a sentirmi così. Quando il cuore si faceva sempre più carico di delusioni e non riuscivo a sorreggerlo più. Sono stata luce per me stessa anche quando faceva male. Sono stata forza, tormento, passione, paura, guerra con me stessa e pace. A quando mi sentivo piccola e fragile, ma sono riuscita a prendere quel poco di luce e a farlo diventare gigante, forse un po' più grande di me. A tutte le volte che ho pensato di mollare, a tutta la vita che è passata tra un esame e l'altro. Forse, alla fine, ho imparato più cose su di me che sul resto. A me, che poi ho capito che vincere, non ha niente a che vedere con il primo posto, che non è questione di podio, che l'illusione del risultato migliore molto spesso fa perdere tutti i punti essenziali della classifica della vita, vincere, non è seminare, ma annaffiare. Ed io credo di averlo fatto, con me stessa e con gli altri. Alla mia famiglia, ai miei amici, alla magia, ai pensieri felici, al mare, a Napoli, al sole, ai palloncini, ai sogni, a Ciro, all'amore, ai tramonti, al vino, ai concerti, al cielo, alle nuvole, a tutto ciò che amo, alla forza che ho trovato in me per non mollare, perché anche se dicevo che non ce l'avrei mai fatta, dentro di me, lo sapevo, che non mi sarei fermata, che avrei creduto in me stessa fino a che tutto il mondo non avrebbe preso una piega diversa, che assomiglia a quella del mio sorriso, oggi.

A Martina, grazie. Credi in te stessa, sempre: perché ti devi il mare, per tutte quelle volte, in cui, ti sei rinchiusa in una goccia.

La felicità la si può trovare anche negli attimi più tenebrosi, se solo uno si ricorda, di accendere..la luce.



## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Verna Wright and John H. Moll, 1976 - Seronegative Polyarthritis, Amsterdam and New York, North Holland Press, 1976, 289-400;
2. Sieper J. And Poddubnyy D. - Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84;
3. Smith JA., 2015 - Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.*; 15(1):489;
4. Wenker KJ. and Quint JM. - Ankylosing Spondylitis. 2023 Jun 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan;
5. Crossfield SSR., Marzo-Ortega H., Kingsbury SR. - Cambiamenti nell'incidenza, nella prevalenza e nel tempo alla diagnosi della spondilite anchilosante nell'arco di due decenni. *RMD Aperto* 2021;
6. Frallonardo, P., Ramonda, R., Lo Nigro, A., Modesti, V., Campana, C., & Punzi, L. (2011). La storia naturale della spondilite anchilosante nel 21° secolo. *Reumatismo*, 63 (1), 49–54;
7. Frauendorf R., De Medeiros Pinheiro M., Ciconelli RM., - Variáveis relacionadas com perda da produtividade no trabalho em pacientes com espondilite anquilosante. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013; 53(3) :303–309;
8. Garrido-Cumbrera M., Poddubnyy D., Gossec L., Gálvez-Ruiz D., Bundy C., Mahapatra R., Makri S., Christen L., Delgado-Domínguez CJ., Sanz-Gómez S., Plazuelo-Ramos P., Navarro-Compán V.; EMAS Working Group. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective-an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Mar 12;21(5):19;

9. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, Qiu G, Cao X, Weng X. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019 Aug 5;7:22;
10. Pagano L, Biondi R. Spondilite anchilosante: dalla diagnosi alla terapia. *M.D. Medicinae Doctor - Anno XVII numero 10/11 - 31 marzo 2010*;
11. Spadaro A. – Le spondiloartriti. *Rivista Simg*, 2007; 45:49; Università di Roma “La Sapienza”;
12. D’Angelo S., Palazzi C., Olivieri I. – La spondilite anchilosante. 2008; 1:21; Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata-Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera;
13. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., Ortolan A., Webers C., Baraliakos X., Landewé RBM., Van den Bosch FE., Boteva B., Bremander A, Carron P., Ciurea A., van Gaalen FA., Géher P., Gensler L., Hermann J., de Hooge M., Husakova M., Kiltz U., López-Medina C., Machado PM., Marzo-Ortega H., Molto A., Navarro-Compán V., Nissen MJ., Pimentel-Santos FM., Poddubnyy D., Proft F., Rudwaleit M., Telkman M., Zhao SS., Ziade N., van der Heijde D. - ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19-34.
14. Bilge Basakci Calik, Mine Pekesen Kurtca, Elif Gur Kabul, Orcin Telli Atalay, Harun Taskin, Murat Yigit, Murat Tasci, Veli Cobankara, Investigation of the effectiveness of aerobic exercise training in individuals with ankylosing spondylitis: Randomized controlled study, *Modern Rheumatology*, Volume 31, Issue 2, 4 March 2021, Pages 442–450;
15. Cari L., 2022 – “I glucocorticoidi: cosa sono e come funzionano?”, *SIF MAGAZINE*;

16. Fang P, Liu X, Qiu Y, Wang Y, Wang D, Zhao J, Ding H, Bao N. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and ankylosing spondylitis: a bidirectional mendelian-randomization study. *Front Immunol.* 2023 Nov 20;14:1285106.
17. Leone GM, Mangano K, Petralia MC, Nicoletti F, Fagone P. Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy. *J Clin Med.* 2023 Feb 17;12(4):1630.
18. A. Nash, & J. Surg. (2020). TNF- $\alpha$  (human), (recombinant) - ADI-908-066 - Enzo Life Sciences.
19. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jul;49(7):1215-28. doi: 10.1093/rheumatology/keq031. Epub 2010 Mar 1.
20. AIFA – [www.agenziadelfarmaco.gov.it](http://www.agenziadelfarmaco.gov.it);
21. Tracey D., Klareskog L., Sasso EH., Salfeld JC., Tak PP. - Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review, *Pharmacology & Therapeutics*, volume 117, Issue 2, 2008, pages 244-279;
22. Ellis CR., Azmat CE. - Adalimumab. 2023 Nov 12. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.