

Gli inibitori del TNF alfa nella cura delle malattie infiammatorie croniche: luci e ombre

GIULIA GORTANI, STEFANO MARTELOSSI, LOREDANA LEPORE

Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

La rivoluzione della medicina più straordinaria dopo quella degli antibiotici; e nello stesso tempo l'avventura terapeutica gravata dalle maggiori incertezze. Luci e ombre.

ABBREVIAZIONI

AIG	Artrite Idiopatica Giovanile
AZA	Azatioprina
EMA	Agenzia Europea del Farmaco
FDA	Food And Drug Administration
MC	Morbo di Crohn
MICI	Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
MTX	Methotrexate
RCT	Randomized Controlled Trial
RCU	Retocolite Ulcerosa
TB	Tubercolosi
TNF	Tumor Necrosis Factor

TNF ALPHA INHIBITORS FOR CHRONIC INFLAMMATORY DISORDERS: LIGHTS AND SHADOWS

(Medico e Bambino 2012;31:314-321)

Key words

TNF inhibitors, anti-TNF drugs, Chronic inflammatory disorders

Summary

The present article describes the use of TNF inhibitors in paediatrics, with special focus on etanercept, infliximab and adalimumab. Their molecular structure and mechanism of action are accurately described. Licensed and experimental applications are discussed, with particular reference to rheumatic and gastroenterological field. Side effects in the short and long term are referred and the cost-effectiveness of anti-TNF drugs is taken into account. The article will show how etanercept in rheumatology and infliximab in gastroenterology have given new hope to patients with inflammatory diseases refractory to other treatments.

Alla fine degli anni '90 irrompono sul mercato gli inibitori biologici delle citochine, destinati a cambiare profondamente l'approccio terapeutico di diverse malattie neoplastiche e infiammatorie croniche. A differenza degli steroidi e degli immunosoppressori tradizionali, essi agiscono "a valle" della cascata infiammatoria, inibendo selettivamente l'azione di singoli mediatori della flogosi, ovvero le citochine¹. Questo conferisce loro una potente azione antinfiammatoria, a fronte di una minore interazione con i normali meccanismi di regolazione cellulare.

Gli inibitori delle citochine rappresentano un sottogruppo della più estesa categoria dei "farmaci biologici", che sono caratterizzati dal fatto di pre-

sentare una struttura del tutto simile a proteine normalmente presenti nell'organismo e di essere sintetizzati attraverso sofisticate (e costose) tecniche di ingegneria genetica.

I primi inibitori delle citochine studiati e applicati sono stati quelli diretti contro il TNF alfa, molecola largamente implicata nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche reumatologiche e intestinali².

Sono attualmente approvati in pediatria il recettore solubile per il TNF *etanercept* e gli anticorpi monoclonali anti-TNF *infliximab* e *adalimumab* (*Tabella I*). Recentemente è stato introdotto sul mercato il *certolizumab pegol*, di cui tuttavia non tratteremo per l'assenza di studi clinici autorevoli sul bambino.

Gli inibitori del TNF sono a oggi utilizzati come farmaci di seconda linea nel trattamento di patologie infiammatorie croniche in cui le terapie "convenzionali" siano risultate inefficaci o inutilizzabili per intolleranza.

LUCI ...

La prima autorizzazione pediatrica all'uso degli inibitori del TNF è avvenuta, in reumatologia, nei primi anni 2000, dove hanno rappresentato, da subito, un notevole passo avanti per la loro azione pronta (in passato i cosiddetti farmaci di fondo, come i sali d'oro o l'idrossiclorochina, ammesso che funzionassero, avevano bisogno di mesi per verificare la loro efficacia), per la

loro tollerabilità e sicurezza nel breve termine, ma soprattutto per la loro capacità di risparmio del cortisone^{3,4}. Per molti anni, infatti, il cortisone aveva rappresentato l'unica terapia veramente efficace nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (AIG) che, diventando spesso corticodipendenti, soffrivano dei ben noti effetti collaterali legati a un uso prolungato della terapia steroidea. Oggi invece, grazie al metotrexate (MTX) e ai farmaci biologici, gli steroidi vengono utilizzati quasi esclusivamente nell'acuzie, come *bridge therapy*, ovvero fino al momento in cui le terapie di fondo risultano efficaci.

Alla luce del loro potere di bloccare il quadro infiammatorio prima che si siano instaurati i danni articolari irreversibili⁵, possiamo affermare che hanno migliorato la qualità di vita e la storia naturale della malattia di molti dei pazienti trattati, tanto che la tendenza è, oggi, in reumatologia, quella di somministrarli il prima possibile, come primi farmaci di scelta per la terapia di fondo.

Gli anticorpi anti-TNF si sono dimostrati da subito attivi anche nel morbo di Crohn (MC) pediatrico, in quanto capaci non solo di controllare rapidamente i sintomi ma anche di indurre una più profonda guarigione della mucosa intestinale (*mucosal healing*) rispetto ai farmaci tradizionali⁶. Promettente è apparso il loro effetto sul recupero staturale^{7,8} e sul risparmio nell'uso dello steroide⁹, obiettivi fondamentali nella gestione del MC pediatrico.

... E OMBRE

A differenza di quanto osservato per l'AIG, non esistono ad oggi evidenze che gli anti-TNF siano in grado di modificare la storia naturale del MC (non sicura riduzione della necessità di interventi chirurgici nel lungo termine¹⁰). L'evidenza di una rapida ricaduta di malattia alla loro sospensione¹¹, assieme alla frequente perdita di efficacia nel tempo, rendendo quindi il trattamento del MC pediatrico una sfida ancora aperta.

Nel corso degli ultimi 10 anni si è poi delineato il quadro dei rischi connessi all'uso degli inibitori del TNF. Se

le reazioni anafilattoidi appaiono facilmente controllabili e la riacutizzazione di una pregressa tubercolosi è più un problema teorico che reale alle nostre latitudini (possibilità inoltre limitata all'infliximab e adalimumab¹²), il rischio di infezioni gravi e la possibile insorgenza di malattie autoimmuni e neoplastiche rappresenta invece il principale interrogativo legato all'uso di queste terapie (*vedi* oltre "Reazioni avverse"). L'introduzione degli inibitori del TNF ha tuttavia d'altro canto permesso di ridurre drasticamente l'uso di immunosoppressori di più elevata tossicità, come la ciclofosfamide e la ciclosporina, con relativo risparmio di significativi effetti avversi.

Per il loro costo elevato (10-100 volte maggiore rispetto alle terapie convenzionali) e per la loro azione esercitata solo sulle molecole della flogosi e non sui meccanismi scatenanti l'infiammazione stessa, sono stati giustamente definiti "sintomatici di lusso". Dopo oltre 10 anni dalla loro introduzione e milioni di pazienti trattati in tutto il mondo, possiamo tuttavia affermare che l'elevata spesa legata al loro approvvigionamento appare parzialmente compensata dalla riduzione dei costi di ospedalizzazione e di assistenza al paziente^{13,14}.

AUTORIZZAZIONI FORMALI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE, USO "OFF-LABEL"

Le principali applicazioni degli anti-TNF in pediatria sono l'AIG poliarticolare resistente al MTX (30-40% dei casi delle AIG poliarticolari¹⁵) e le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) corticoresistenti o corticodipendenti e non responsive all'azatioprina (AZA) (30-50% dei casi di MICI)^{16,17}, ovvero forme a prognosi non buona per l'elevata incidenza di scarsa crescita, osteoporosi e altre complicanze irreversibili (resezioni intestinali nelle MICI, disfunzioni articolari nell'AIG)¹⁸.

A causa della scarsità di *randomized controlled trial* (RCT), condotti sulla popolazione pediatrica, le autorizzazioni formali all'uso degli anti-TNF sono oggi molto ristrette, fatto che ne deter-

mina un frequente utilizzo in modalità "off-label", cioè fuori dall'indicazione formale, con la conseguenza di un'elevata difformità di utilizzo tra i vari centri e di una maggiore difficoltà nell'interpretazione dei dati clinici.

ETANERCEPT

Indicazioni formali EMEA

1. AIG poliarticolare in soggetti, dai 4 ai 17 anni, che non abbiano risposto o che risultino intolleranti al MTX.

Gli studi condotti fino ad oggi hanno convalidato l'efficacia di etanercept nella cura dell'AIG poliarticolare sia nel breve che nel lungo termine, dimostrandone una rapida azione (effetti già dopo 2 settimane) e un buon profilo di sicurezza ed efficacia anche dopo 8 anni di terapia continuativa^{4,19,20}.

Etanercept è risultato vantaggioso rispetto alle terapie convenzionali in termini di miglioramento della qualità di vita²¹, recupero di crescita lineare e mineralizzazione ossea^{22,23}. Uno studio prospettico italiano, seppur preliminare e non controllato, ha inoltre osservato una riduzione della progressione del danno osseo²⁴ nei soggetti trattati, outcome fondamentale della gestione delle artriti dell'infanzia.

È descritto un possibile vantaggio nell'uso combinato di etanercept e MTX, benché i dati della letteratura non siano completamente concordi^{25,26}. Non esistono ad oggi linee guida a riguardo di quando e come sospendere il trattamento nei pazienti che abbiano ottenuto una buona risposta clinica e il rischio di ricaduta di malattia alla sospensione risulta molto elevato²⁷.

2. Psoriasi pediatrica a placche cronica, grave, in bambini maggiori di 8 anni non controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche, o fototerapie, o risultati intolleranti a esse.

Modalità di somministrazione

Vedi Tabella I.

Uso off-label

Sulla scorta delle indicazioni esistenti per l'adulto e di alcuni studi clini-

FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF: STRUTTURA MOLECOLARE, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE, INDICAZIONI

	Molecola	Somministrazione	Approvazioni EMEA*
Etanercept	 <p>Recettore solubile: fusione del recettore del TNF con la parte costante di una immunoglobulina IgG (Fc)</p>	<p>Iniezioni sottocutanee:</p> <p>0,4 mg/kg/dose 2 volte alla settimana 0,8 mg/kg/dose ogni 7 giorni (max 50 mg/dose)</p>	<p><i>Bambino</i> AIG poliarticolare (> 4 aa) Psoriasi a placche (> 8 aa)</p> <p><i>Adulto</i> Artrite reumatoide Artrite psoriasica Spondilite anchilosante Psoriasi a placche</p>
Infliximab	 <p>Anticorpo monoclonale chimerico: parte ipervariabile (Fab) derivata dal topo, parte costante (Fc) derivata dall'uomo</p>	<p>Infusioni endovenose:</p> <p>5-10 mg/kg/dose al tempo 0, 2 e 6 settimane e poi ogni 4-8 settimane</p>	<p><i>Bambino</i> Morbo di Crohn (> 6 aa)</p> <p><i>Adulto</i> Artrite reumatoide Morbo di Crohn Artrite psoriasica Spondilite anchilosante Psoriasi a placche Rettocolite ulcerosa</p>
Adalimumab	 <p>Anticorpo monoclonale di derivazione interamente umana</p>	<p>Iniezioni sottocutanee:</p> <p>24 mg/m² ogni 2 settimane (max 40 mg/dose) Nel MC (off-label) le prime 2 somministrazioni avvengono a un intervallo di una settimana e dosaggio di 2-4 volte superiore</p>	<p><i>Bambino</i> AIG poliarticolare (> 4 aa)</p> <p><i>Adulto</i> Artrite reumatoide Artrite psoriasica Spondilite anchilosante Morbo di Crohn Psoriasi a placche</p>

*Tutte le indicazioni si riferiscono all'uso in pazienti non responsivi o intolleranti alle terapie convenzionali.

Tabella 1

ci, etanercept è utilizzato nell'*artrite psoriasica* e della *spondilite anchilosante* refrattarie ad altre terapie^{28,29}.

È in corso un RCT per valutare l'utilizzo di etanercept nella *malattia di Kawasaki* (in uno studio preliminare su 15 pazienti trattati entro i primi 10 giorni di malattia con IgIV e 3 dosi di etanercept, nessuno ha presentato un aumento del diametro delle arterie coronarie né disfunzione cardiaca)³⁰.

Da singoli *case reports* emerge la possibile efficacia di etanercept nella sindrome TRAPS³¹, nella *malattia di Sjögren*³² e nella *malattia di Behçet*³³, mentre i dati sull'uso del farmaco nella sindrome da iper-IgD appaiono contrastanti^{34,35}. Etanercept si è dimostrato in-

vece inefficace nelle MICT³⁶ e nell'uveite associata ad artrite³⁷. Limitati sono inoltre gli effetti di etanercept nella cura dell'AIG sistemica³⁸.

INFLIXIMAB

Indicazioni formali EMEA

Morbo di Crohn in fase attiva, grave e refrattario ai trattamenti convenzionali in soggetti tra i 6 e i 17 anni.

Nel 2007, i risultati dello studio multicentrico randomizzato open-label "REACH" hanno sancito sicurezza ed efficacia di infliximab nell'induzione e nel mantenimento della remissione del

MC pediatrico refrattario alle terapie convenzionali³⁹⁻⁴¹. Una rianalisi a posteriori dei dati ha evidenziato una buona risposta anche per la malattia perianale⁴², localizzazione grave e difficilmente trattabile. Infliximab è risultato inoltre associato a un miglior recupero della crescita staturale^{7,8} e un minor ricorso agli steroidi⁹ rispetto ai trattamenti convenzionali. Per questo motivo alcuni Autori hanno suggerito l'opportunità di anticiparne l'uso all'esordio di malattia^{43,44}, benché non esistano ad oggi studi autorevoli che confermino tale indicazione. Infliximab è risultato in grado di indurre la guarigione della mucosa intestinale più profondamente degli steroidi e più rapidamente degli immunosoppressori tradizionali⁶ ma, diversamente da quanto atteso, questo non si è associato a una minor incidenza di ricadute alla sospensione del trattamento (56-75% dei casi di ricadute dopo la sospensione, indipendentemente dalla durata o dalla precocità del trattamento^{45,46}). L'uso di infliximab nel lungo termine ("influximab-dipendenza") è risultato inoltre correlato a significativa riduzione di efficacia, con mancata risposta clinica nel 50% dei casi dopo 5 anni di terapia e frequente necessità di aumento della dose o ravvicinamento delle somministrazioni¹¹.

L'associazione di infliximab con un immunosoppressore di fondo non è ad oggi raccomandata, alla luce della segnalazione di casi di linfoma epatosplenico a cellule T di nuova insorgenza in giovani trattati contemporaneamente con le due classi di farmaci^{47,48} (vedi anche "Reazioni avverse"). Studi condotti sull'adulto non mostrerebbero, peraltro, un reale vantaggio nella prosecuzione della terapia con azatioprina (AZA) o MTX dopo sei mesi dall'avvio della terapia con infliximab⁴⁹.

Modalità di somministrazione

Infusioni endovenose alla dose di 5 mg/kg. È raccomandata una prima fase di induzione con tre somministrazioni ravvicinate al tempo 0, 2 e 6 settimane, seguita da una fase di mantenimento con infusioni ogni 8 settimane⁵⁰. In caso di riduzione dell'efficacia le infusioni possono essere ravvicinate fino a ogni 4 settimane e la dose aumentata

**EFFETTI AVVERSI COMUNI E RARI
IN CORSO DI TERAPIA CON INIBITORI DEL TNF**

Effetti avversi correlati all'uso di inibitori del TNF	Incidenza
Relativamente comuni	
Reazioni nel sito di iniezione (iperemia o prurito della durata di qualche giorno)	<i>Adalimumab</i> : 36% dei casi <i>Etanercept</i> : 15% dei casi
Reazioni all'infusione (febbre, nausea, brividi, senso di costrizione toracica)	<i>Infliximab</i> : 10-20% delle infusioni (nel 5% dei pazienti reazioni gravi)
Infezioni lievi alle alte vie respiratorie	50% dei casi trattati
Rari	
Infezioni severe	<i>Etanercept</i> : segnalazioni sporadiche <i>Infliximab</i> e <i>Adalimumab</i> : 5-10% dei soggetti trattati Riattivazione di pregressa TB: elevato rischio in soggetti trattati con <i>infliximab</i> e <i>adalimumab</i>
Malattie autoimmunitarie	Numerosi case reports in pediatria e nell'adulto
Progressione di insufficienza cardiaca	Segnalazioni in età adulta
Malattie demielinizzanti	Segnalazioni in età adulta
Malignità	Dato non confermato

Tabella II. Da voce bibliografica 78, modificato.

fino a 10 mg/kg¹¹. L'infusione va effettuata lentamente, in un tempo di almeno 1-2 ore⁵¹. Tutti i soggetti devono essere monitorati accuratamente, sia durante l'infusione che nelle successive 1-2 ore.

Uso off-label

L'efficacia di *infliximab* nella cura dell'*AIG* è dibattuta, nonostante l'approvazione formale nel trattamento dell'artrite reumatoide dell'adulto^{52,53}. Il farmaco è invece ampiamente utilizzato, analogamente ad *adalimumab*, nel trattamento dell'*uveite cronica*^{54,55}.

Sono stati condotti 2 studi multicentrici, su casistica limitata, sull'utilizzo di *infliximab* nella *malattia di Kawasaki* non responsiva a una prima dose di immunoglobuline, con esiti favorevoli^{56,57}. Esistono *case reports* relativi all'efficacia di *infliximab* nelle forme intrattabili di *malattia di Behçet*⁵⁸, *granulomatosi di Wegener*⁵⁹, *arterite di Takayasu*⁶⁰, *pioderma gangrenoso*⁶¹, *dermatomiosite*⁶² e *amiloidosi*⁶³.

In ambito gastroenterologico l'*infliximab* trova impiego nella cura della *rettocolite ulcerosa* (RCU) refrattaria alle terapie convenzionali. Benché gli

studi clinici pediatrici siano ad oggi limitati e non completamente concordi, risulta diffuso l'uso di *infliximab* come terapia di "salvataggio" dalla colectomia di urgenza nella RCU severa cortico-resistente⁶⁴, in alternativa alla ciclosporina⁶⁵.

Nonostante i dati favorevoli sull'uso di *infliximab* nel trattamento della RCU cronica attiva⁶⁶⁻⁶⁹, alcune esitazioni riguardo a questa indicazione derivano dalla "curabilità" della malattia tramite intervento di colectomia, che rende meno accettabili gli effetti avversi all'uso di terapie ancora sperimentali. L'agenzia del farmaco americana (FDA) ha comunque recentemente approvato l'uso di *infliximab* nel trattamento della RCU severa-moderata nei bambini di età > 6 anni non responsivi ad altre terapie⁷⁰.

ADALIMUMAB

Indicazioni formali EMEA

In combinazione con MTX è indicato per il trattamento dell'AIG poliarticolare, in soggetti di età compresa tra 4 e 17

anni, che abbiano avuto una risposta inadeguata a uno o più farmaci anti-reumatici di fondo.

L'approvazione di *adalimumab* per il trattamento dell'*AIG poliarticolare* consegue allo studio RCT pubblicato da Lovell e coll., nel quale veniva evidenziata una migliore risposta clinica nei pazienti in terapia combinata con MTX, pur in assenza di una significatività statistica⁷¹.

Benché l'uso sia autorizzato in tutti i pazienti non responsivi al MTX, alla luce della minore esperienza e dei minori margini di sicurezza rispetto ad *etanercept* (maggior rischio infettivo)⁷², nella nostra pratica preferiamo riservarlo ai pazienti non responsivi o intolleranti ad *etanercept* o affetti da *uveite* severa associata ad *artrite*^{54,73,74}.

Modalità di somministrazione

Iniezioni sottocutanee alla dose di 24 mg/m² (max 40 mg/dose), ogni 2 settimane, effettuabili a domicilio, con il conseguente ovvio vantaggio in termini di riduzione del disagio per il paziente e dei costi ospedalieri. Nel trattamento del MC (off-label) per l'induzione della remissione le prime due somministrazioni prevedono un dosaggio maggiore (80-160 mg/dose), e un intervallo di una sola settimana tra le somministrazioni.

Uso off-label

Adalimumab si è dimostrato efficace nel trattamento dell'*uveite cronica*^{54,73,74}. Il farmaco trova inoltre impiego nel MC pediatrico, nei soggetti precedentemente in terapia con *infliximab* e impossibilitati a continuare il trattamento per reazioni avverse o perdita di efficacia, sulla base di studi clinici ancora tuttavia preliminari^{75,76}.

L'esperienza relativa all'uso di *adalimumab* nella RCU pediatrica è ancora più povera e anche nell'adulto l'applicazione non è oggi formalmente approvata, nonostante i dati promettenti della letteratura⁷⁷.

REAZIONI AVVERSE

Le principali reazioni avverse descritte con l'uso degli inibitori del TNF sono riportate nella *Tabella II*⁷⁸.

Reazioni legate alla somministrazione

Etanercept e adalimumab: reazioni locali nell'area del sito di iniezione (eritema, dolore), normalmente di lieve entità e a risoluzione spontanea nell'arco di 0-5 giorni.

Infliximab: reazioni all'infusione non IgE-mediate caratterizzate da sensazione di costrizione toracica, dispnea, orticaria, desaturazione, ipotensione. Reazioni severe, che si verificano nel 3-5% dei soggetti trattati, controindicano la prosecuzione del trattamento. In base alla gravità il trattamento prevede: rallentamento o sospensione dell'infusione, antistaminici, cortisonici, adrenalina. L'uso di paracetamolo e di antistaminico orale si è dimostrato inefficace nella prevenzione delle reazioni⁷⁹. La premedicazione con antistaminico e cortisonico è applicata da molti centri, benché gli studi ne abbiano formalmente dimostrato l'efficacia solo nei soggetti che abbiano già precedentemente presentato reazioni⁸⁰. È descritta una possibile correlazione tra la presenza di anticorpi anti-infliximab e la comparsa di reazioni all'infusione. Il ruolo eziopatogenetico di questi anticorpi è tuttavia ancora incerto e il loro dosaggio routinario non appare raccomandato. L'incidenza di reazioni all'infusione risulta minore in soggetti contemporaneamente trattati con un secondo immunosoppressore⁵¹ e con utilizzo di somministrazioni a intervallo regolare di 8 settimane⁵⁰.

Rischio infettivo

Tutti gli inibitori del TNF, in particolare infliximab e adalimumab, sono associati a un aumentato rischio infettivo.

I quadri più frequentemente osservati sono di entità lieve⁸¹ (banali infezioni a carico delle prime vie respiratorie, follicolite stafilococcica) ma vi è un aumentato rischio di infezioni gravi che, seppur contenuto, impone sempre la massima cautela. Sono state infatti descritte:

- riacutizzazione di **tubercolosi latente** per cui è raccomandato lo screening mediante test di Mantoux e/o Quantiferon ed eventuale radiografia al torace prima dell'avvio del trattamento¹²;

INDICAZIONI VACCINALI IN CORSO DI TERAPIA CON ANTI-TNF

- **Vaccini vivi attenuati (varicella, morbillo, rosolia, BCG)**: vanno evitati in corso di terapia. Tutti i soggetti non protetti dal virus della varicella vanno, ove possibile, vaccinati prima di istituire la terapia con anti-TNF (almeno 3 settimane prima). Soggetti non protetti ed esposti al virus della varicella vanno passivamente profilassati entro 72 ore con immunoglobuline specifiche iperimmuni.
- **Vaccini morti**: possono essere liberamente somministrati secondo il normale calendario vaccinale (anti-HBV, DTP). Nei pazienti con malattie infiammatorie severe e in trattamento con più farmaci immunosoppressori risulta ragionevole effettuare anche la vaccinazione anti-pneumococco, anti-*Haemophilus* e anti-meningococco ed eventualmente quella antinfluenzale.

Tabella III. Da voce bibliografica 83, modificato.

- **malattie opportunistiche**: sono segnalate in letteratura infezioni sintomatiche da istoplasma, CMV, micobatteri atipici, candida, criptococco, listeria, aspergillo, e da altri germi opportunisti;
- **infezioni gravi** da comuni germi patogeni (sepsi, ascessi, varicella o malattia erpetica disseminata). Per questo motivo, in caso di malattia infettiva sospetta o conclamata, sono raccomandati la sospensione del trattamento con inibitori del TNF⁸² e l'avvio di una pronta terapia antibiotica o antivirale (nel caso di varicella è raccomandato l'uso di immunoglobuline iperimmuni e aciclovir). Vaccini vivi attenuati devono essere inoltre evitati in corso di trattamento per il rischio di manifestazioni infettive legate alla loro somministrazione (Tabella III)⁸³.

Neoplasie

I più recenti dati della letteratura non sembrano dimostrare un reale aumento dell'incidenza di nuovi tumori nei soggetti trattati, in particolare tenuto conto dell'aumento di rischio neoplastico legato alla malattia infiammatoria e all'uso di tutti i farmaci immunosoppressivi di per sé^{84,85}. La relativamente breve esperienza d'uso, limitata a 10 anni, non permette tuttavia ancora una parola definitiva su questo aspetto.

In ambito pediatrico un particolare allarme è stato sollevato nel 2006 dalla FDA in seguito alla segnalazione di 24 casi di linfoma epatosplenico a cellule T (tumore raro e a prognosi infausta) insorto in giovani adulti trattati contemporaneamente con infliximab e un secondo immunosoppressore^{47,48}. Successivamente lo stesso tumore è stato

tuttavia riscontrato anche in giovani trattati con sola azatioprina (12 casi) o metotrexate (3 casi).

Autoimmunità

Il TNF orienta la risposta immune verso la differenziazione dei linfociti Th 1, associata alla produzione di anticorpi. In corso di trattamento con TNF sono stati descritti quadri di vasculiti cutanee⁸⁶, sindrome lupus-like⁸⁷, malattia interstiziale polmonare⁸⁸, morbo di Crohn⁸⁹ e psoriasi⁹⁰. Il rischio di sviluppare malattie autoimmunitarie secondarie appare più elevato nell'adulto, ma viste le recenti segnalazioni questo aspetto pone oggi grande incertezza anche in pediatria⁹¹.

È raccomandato il dosaggio di ANA e anti-DNA prima dell'avvio del farmaco e poi periodicamente durante il follow up. Il riscontro di ANA-positività in corso di terapia costituisce tuttavia un evento frequente e non rappresenta un'indicazione alla sospensione del trattamento in assenza di sintomi⁹².

Effetti avversi: la nostra esperienza

A partire dal 2000 nei servizi di reumatologia e di gastroenterologia del nostro Istituto sono stati trattati orientativamente 100 pazienti con infliximab e 100 pazienti con etanercept. Nove casi su 200 hanno presentato reazioni avverse definibili gravi, e in particolare: due casi di sepsi (in corso di infliximab), due infezioni gravi che hanno richiesto terapia per via endovenosa, tre casi di sindrome lupus-like (insorti uno in corso di infliximab e uno in corso di etanercept), un caso di nefrite da porpora di Schönlein-Henoch (entrambi in corso di infliximab). Solo quest'ultimo caso continua a presentare una glome-

MESSAGGI CHIAVE

□ Gli inibitori biologici di sintesi delle citochine, caratterizzati da una struttura del tutto simile alle proteine dell'organismo, agiscono a valle della cascata infiammatoria, in maniera indipendente dal meccanismo patogenetico, se non in quanto inibiscono specificamente la citochina maggiormente coinvolta in ogni singola malattia.

□ I primi studiati e i più largamente applicati sono gli inibitori del TNF, l'etanercept (recettore solubile del TNF), l'infliximab (anticorpo monoclonale chimerico) e l'adalimumab (anticorpo monoclonale di origine umana). Sebbene il bersaglio dei tre farmaci biologici sia sempre lo stesso, le loro indicazioni e l'uso clinico differiscono alquanto.

□ L'**etanercept** è indicato essenzialmente nell'AIG poliarticolare e nella psoriasi a placche cronica grave e, come uso off-label, nell'artrite psoriasica e nella spondilite anchilosante. L'**infliximab** è indicato nel morbo di Crohn e, come uso off-label, nella colite ulcerativa, nella malattia di Behçet, nella Kawasaki e in altre condizioni rare. L'**adalimumab** è indicato nell'AIG poliarticolare e, come uso off-label, nell'uveite cronica.

□ Gli effetti avversi degli inibitori delle citochine sono di tre ordini: effetti disturbanti nel corso dell'infusione (10%), effetti di ridotta protezione dalle infezioni con manifestazioni severe e inusuali ed episodi di riaccensione di focolai TB (5% circa) e, infine, episodi di patologia immunomediata (2% circa).

□ I principali aspetti negativi di questi farmaci sono: il costo molto elevato (associato alla necessità di lunghi trattamenti) e l'elevata frequenza di ricadute alla sospensione.

rulo-nefrite lieve, mentre gli altri si sono risolti con la sospensione del farmaco e opportuna terapia. Le reazioni in corso di infusione di infliximab si sono verificate nel 10% dei casi.

CONCLUSIONI

L'introduzione dei farmaci biologici anti-TNF alla fine degli anni '90 ha costituito una tappa fondamentale nella

cura di molte condizioni morbose, soprattutto in campo oncologico e in quello delle malattie infiammatorie croniche.

Dalla loro introduzione, l'uso del cortisone per via sistemica si è drasticamente ridotto e attualmente avviene solo in casi selezionati, quasi sempre per sbloccare una malattia acuta (*bridge therapy*) e comunque mai per tempi lunghi, con evidente vantaggio in termini di riduzione di effetti collaterali. Gli anti-TNF, attivi in una elevata percentuale di casi, hanno migliorato la qualità di vita di molti pazienti. Per questo la tendenza secondo molti addetti ai lavori è oggi quella di usarli sempre più precocemente⁹², vista la loro azione pronta e la loro tollerabilità. Sappiamo tuttavia che la percentuale di ricadute alla sospensione è molto elevata, fatto che lascia incertezza sulla durata del trattamento consigliato. La loro efficacia sul lungo termine, ben descritta per etanercept nell'AIG, appare inoltre meno evidente per l'uso di infliximab nelle MICI.

Ci attendiamo che future ricerche diano definitiva luce sulla sicurezza di questi farmaci nel lungo termine e permettano di calcolarne i costi-benefici in termini monetari, che dovranno tener conto dell'elevato costo dei farmaci, ma anche della riduzione della spesa sanitaria dovuta alla diminuzione del numero di ospedalizzazioni e di portatori di invalidità^{13,14}.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Giulia Gortani
e-mail: ggortani@hotmail.com

Bibliografia

1. Gortani G, Valencic E, Tommasini A, Lepore L. I farmaci delle malattie infiammatorie croniche: dall'empirismo alla medicina molecolare. *Medico e Bambino* 2007;26:381-5.
2. Not T, Buratti E, Berti I, Trevisiol C, Neri E, Tommasini A. Le citochine: da mediatori della

flogosi a bersaglio della terapia. *Medico e Bambino* 1998;17:103-7.

3. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.

4. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000;342:763-9.

5. Finckh A, Simard JF, Duryea J, et al. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2006;54:54-9.

6. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342-7.

7. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:424-30.

8. Malik S, Wong SC, Bishop J, et al. Improvement in growth of children with Crohn disease following anti-TNF- α therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:31-7.

9. Markowitz J, Hyams J, Mack D, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1124-9.

10. Afzal NA, Ozzard A, Keady S, Thomson M, Murch S, Heuschkel R. Infliximab delays but does not avoid the need for surgery in treatment-resistant pediatric Crohn' disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:3329-33.

11. De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:243-50.

12. Kim EM, Uhm WS, Bae SC, Yoo DH, Kim TH. Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2011;38:2218-23.

13. Bodger K. Cost effectiveness of treatments for inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2011;29:387-401.

14. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv,xi-xiii,1-229.

15. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-87.

16. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:187-208.

17. Hyams JS, Lerer T, Mack D, et al. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:981-7.

18. Boeyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol* 2003;30:394-400.
19. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1496-504.
20. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:635-41.
21. Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 138-42.
22. Billiau AD, Loop M, Le PQ, et al. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1550-8.
23. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:3259-64.
24. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:688-92.
25. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794-804.
26. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68:519-25.
27. Pratsidou-Gertsi P, Trachana M, Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidou F. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:919-22.
28. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2103-8.
29. Otten MH, Prince FH, Ten Cate R, et al. Tumor necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Ann Rheum Dis* 2011;70:337-40.
30. Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010;157:960-6.
31. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, et al. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:701-7.
32. Pessler F, Monash B, Rettig P, Forbes B, Kreiger PA, Cron RQ. Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNF alpha blockade. *Clin Rheumatol* 2006;25: 746-8.
33. Cantarini L, Tinazzi I, Caramaschi P, Bellisai F, Brogna A, Galeazzi M. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile-onset Behçet's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:551-5.
34. Marchetti F, Barbi E, Tommasini A, Oretti C, Ventura A. Inefficacy of etanercept in a child with hyper-IgD syndrome and periodic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:791-2.
35. Topaloğlu R, Ayaz NA, Waterham HR, Yüce A, Gumruk F, Sanal O. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27:1317-20.
36. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
37. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53: 18-23.
38. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:935-42.
39. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73.
40. Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011;27:651-62.
41. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:816-22.
42. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:183-90.
43. de Ridder L, Benninga MA, Taminiau JA, Hommes DW. Infliximab as first-line therapy in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:388-90.
44. Lee JS, Lee JH, Lee JH, et al. Efficacy of early treatment with infliximab in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16:1776-81.
45. Wynands J, Belbouab R, Candon S, et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:293-8.
46. Duricova D, Pedersen N, Lenicek M, et al. Infliximab dependency in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:792-9.
47. Rosh JR, Gross T, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-30.
48. Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, et al. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:257-67.
49. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134: 1861-8.
50. Punekar YS, Sunderland T, Hawkins N, Lindsay J. Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. *Value Health* 2010;13: 188-95.
51. Lee TW, Singh R, Fedorak RN. A one-hour infusion of infliximab during maintenance therapy is safe and well tolerated: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:181-7.
52. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56: 3096-106.
53. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718-22.
54. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res* 2011;63:612-8.
55. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127:819-22.
56. Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008; 153:833-8.
57. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011;158:644-9.
58. Ugras M, Ertem D, Celikel C, Pehlivanoglu E. Infliximab as an alternative treatment for Behçet disease when other therapies fail. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:212-5.
59. Wilkinson NM, Erendzhinova E, Zeff A, Cabral DA. Infliximab as rescue therapy in three cases of paediatric Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2006;45:1047-8.
60. Filocamo G, Buoncompagni A, Viola S, et al. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists. *J Pediatr* 2008;153:432-4.
61. Nozawa T, Hara R, Kinoshita J, et al. Infliximab for a girl with refractory pyoderma gangrenosum. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2008;31:454-9.
62. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:877-80.
63. Yüksel S, Yalçinkaya F, Acar B, Özçakar ZB, Öztürk B, Ekim M. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2006;45:1307-8.
64. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe

- pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010;138:2282-91.
65. Castro M, Papadatou B, Ceriati E, et al. Role of cyclosporin in preventing or delaying colectomy in children with severe ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:161-4.
66. Cucchiara S, Romeo E, Viola F, et al. Infliximab for pediatric ulcerative colitis: a retrospective Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2008;40:S260-4.
67. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
68. McGinnis JK, Murray KF. Infliximab for ulcerative colitis in children and adolescents. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:875-9.
69. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1430-6.
70. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm272997.htm>.
71. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
72. Katsicas MM, Russo RA. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. *Clin Rheumatol* 2009;28:985-8.
73. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology* 2008;47:339-44.
74. Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. *Eye* 2009;23:1868-70.
75. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3042-9.
76. Viola F, Civitelli F, Di Nardo G, et al. Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2566-71.
77. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
78. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF-alpha biological agents: a guide for GPs. *Aust Fam Physician* 2007;36:1035-8.
79. Lahdenne P, Wikström AM, Aalto K, Kolho KL. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:785-90.
80. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:442-6.
81. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease - seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:451-63.
82. Lin J, Ziring D, Desai S, et al. TNF alpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126:13-30.
83. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704-12.
84. McCroskery P, Wallace CA, Lovell DJ, et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:18.
85. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev* 2011;10:563-8.
86. Pastore S, Londero M, Gortani G, et al. Infliximab-related vasculitis in patients affected by ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:226-8.
87. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011;50:619-25.
88. Leger S, Etienne M, Duval-Modeste AB, Roussel A, Caron F, Thiberville L. Interstitial pneumonia after infliximab therapy for psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:499-503.
89. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Tsiopoulos FD, Tsikouras AN, Potamianos S. Emergence of Crohn's disease in juvenile idiopathic arthritis during treatment with etanercept: a causal link or a mere coincidence? *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:342.
90. Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis* 2011;5:157-61.
91. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:847-61.
92. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsi P, Chronopoulou E, Trachana M. The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. *Cytokine* 2008;42:293-7.
93. Ricart E, García-Bosch O, Ordás I, Panés J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol* 2008;14:5523-7.