

Le terapie biologiche con inibitori del TNF in reumatologia pediatrica. Revisione della letteratura ed esperienza personale

Biological therapy with TNF-inhibitors in pediatric rheumatology. Review of the literature and personal experience

V. Gerloni, I. Pontikaki, M. Gattinara, F. Fantini

Unità Operativa Semplice di Reumatologia Infantile, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

SUMMARY

The therapeutic approach to JIA is sometimes very troublesome and progression to erosive polyarthritis may occur in all JIA categories. Only Methotrexate has shown efficacy and safety in a large controlled trial. Nevertheless, in many cases, drug resistance or intolerance has led to try other therapeutic options, with still debatable results. Therefore, there has been space, in the last few years, for new therapies as the TNF-inhibitors. This therapeutic approach has shown a dramatic clinical benefit in active polyarticular refractory JIA: the rate and rapidity of response have exceeded those of all other studied DMARDs. Preliminary data show that they are efficacious also for other pediatric rheumatic disease (spondyloarthropathies, autoimmune uveitis, dermatomyositis, Kawasaki syndrome and some auto-inflammatory diseases). TNF-inhibitors in JIA have demonstrated a favourable benefit-to-risk profile. However, as their use has increased worldwide, some unusual, usually not serious, adverse events have emerged. Severe infections, including TB, and deaths have been reported. Long-lasting active disease, systemic disease, concurrent and previous immunosuppressive therapies, all contribute to risk of infection and other serious AEs. Given the evidence that TNF has a primary role in the pathogenesis of JIA, particularly in joint destruction, neutralizing this cytokine early, within the window of opportunity, could halt or delay progression of joint damage and debilitating consequences of the disease. Thus, for JIA patients whose disease is not quickly controlled with MTX, TNF blockers may be considered as first-line treatment, although long-term safety data still need to be established.

Reumatismo, 2007; 59(3):244-261

INTRODUZIONE

L'Artrite reumatoide giovanile (ACR-1977) (1) o artrite cronica giovanile (EULAR-1977) (2), ridefinita dall'ILAR (Durban 1997-Edmont 2001) artrite idiopatica giovanile (AIG) (3, 4), è l'insieme che comprende tutte le artriti da causa ignota, esordite prima del 16° anno, che durino più di sei settimane, distinte in sette categorie (Tab. I). Tutte le forme, indipendentemente dal quadro

d'esordio, possono evolvere verso una poliartrite cronica erosiva, ma non disponiamo ancora di sicuri criteri prognostici che ci consentano di indivi-

Tabella I - Artrite idiopatica giovanile (ILAR - Durban 1997, Edmont 2001).

- 1) Artrite sistemica
- 2) Oligoartrite persistente estesa
- 3) Poliartrite FR negativo
- 4) Poliartrite FR positivo
- 5) Artrite psoriasica
- 6) Entesite Artrite
- 7) Altre forme non classificabili

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Valeria Gerloni

UOS di Reumatologia Infantile

Istituto Ortopedico Gaetano Pini

Via Gaetano Pini, 1 - 20122 Milano

E-mail: gerloni@gpini.it

duarle precocemente e trattarle sin dall'esordio con le terapie più aggressive, con l'intento di prevenirne gli esiti invalidanti.

Fino ai primi mesi del 2000 gli unici DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) approvati per l'AIG, erano il Metotressato (MTX) (5) e la salazopirina (6). Il MTX si è imposto come DMARD di prima scelta per le forme ad evoluzione poliarticolare (7, 8).

Tuttavia, alcuni bambini non hanno un'adeguata risposta, pur incrementando le dosi (9, 10), e molti sviluppano un'intolleranza, con nausea, vomito e malessere successivi all'assunzione, che rendono impossibile la prosecuzione del trattamento (11, 12). Per altri DMARDs, o non esiste l'evidenza della loro efficacia, mancando studi clinici controllati, come per i sali d'oro iniettabili e la ciclosporina (13-14), oppure, in studi controllati, si sono dimostrati inefficaci come la penicillamina, l'idrossiclorochina (15), i sali d'oro per os (16) e le immunoglobuline umane endovenose ad alte dosi (17). Questo ha portato a sperimentare, in casi refrattari e gravi, anche un approccio terapeutico più aggressivo con il trapianto di cellule staminali autologhe (18). Tuttavia, i benefici di queste opzioni terapeutiche rimangono discutibili e in ogni caso la percentuale dei casi responders ai DMARDs non supera il 60-70%.

La terapia dell'AIG, quindi, è spesso molto problematica e gli insuccessi non rari: prima dell'epoca delle terapie anti-TNF, a cinque anni dall'esordio, più del 25% delle poliartriti e quasi il 50% delle forme sistemiche, presentava limitazioni funzionali, e quasi i 2/3 di queste forme presentavano lesioni articolari radiograficamente evidenti (19). C'è stato, dunque, spazio negli ultimi anni, per sperimentare, anche nell'AIG, le terapie anti-TNF, più selettive ed efficaci dei farmaci DMARDs convenzionali.

IL TNF NELL'AIG

I meccanismi patogenetici che causano le manifestazioni sistemiche e scheletriche dell'AIG (febbre, anemia, poliartrite e deficit della crescita scheletrica lineare e densitometrica) non sono ancora ben noti. Tuttavia, osservazioni sperimentali indicano l'importanza delle citochine pro-infiammatorie (20) ed è noto che il TNF α ha un ruolo leader nell'attivarne la cascata: aumenta, infatti, la produzione di IL-1 e IL-6 e l'espressione dei loro rispettivi recettori (21), tuttavia, il suo ruolo

nell'AIG è meno ben definito che non nell'Artrite Reumatoide dell'adulto (AR). Nell'AIG i livelli di TNF α circolante, solitamente non differiscono da quelli dei controlli sani (22-24) e non correlano con gli indici di attività (22, 23, 25). Ci sono, però, anche osservazioni contrarie di livelli significativamente elevati nelle fasi di attività poliartritica (26) e durante gli episodi febbrili delle forme sistemiche (27).

È noto, d'altro canto, che le citochine svolgono la loro azione patologica principalmente a livello della sede del processo flogistico (28) e, infatti, nel liquido sinoviale dell'AIG i livelli di TNF α sono più elevati di quelli circolanti (22, 29). Invece, i livelli circolanti dei recettori solubili del TNF (sTNFR) sono più elevati che nei controlli, in particolare nella forma sistemica, e correlano con gli indici di attività della malattia (24, 25, 30) [mentre l'antagonista recettoriale dell'IL-1 (IL-1Ra) correla con il numero di articolazioni attive, e questo aveva suggerito che nell'AIG il ruolo patogenetico del TNF α fosse più importante nell'infiammazione sistemica e, viceversa, quello dell'IL-1 nell'infiammazione articolare (31)].

Tuttavia, studi recenti (32) e l'efficacia clinica dell'inibizione dell'IL-1 con Anakinra nelle forme sistemiche (33) sono in contrasto con questa osservazione]. È noto che il TNF α induce l'espressione a livello di membrana dei suoi recettori (34) e che il loro clivaggio, e quindi il loro livello in circolo e nel liquido sinoviale, è direttamente correlato all'entità della produzione del TNF α stesso (35).

Perciò l'aumento dei livelli dei sTNFR è un indice indiretto dell'aumentata produzione, e quindi dell'importanza patogenetica, di questa citochina nell'AIG.

Un'importante osservazione è che nell'AIG a decorso poliarticolare esiste uno squilibrio nel rapporto tra il TNF α e i suoi sTNFR (basso rapporto sTNFR/TNF α) che correla con la gravità delle lesioni osteo-cartilaginee (36). Nell'AIG, perciò, l'aumentata produzione di TNF α non è sufficientemente controbilanciata dall'aumento dei suoi sTNFR che legandosi ad essa, ne impediscono il legame con il recettore di membrana, e quindi l'attività biologica proinfiammatoria. Infine, a differenza che nell'AR, nel liquido sinoviale dell'AIG sono stati riscontrati sia il TNF α sia la linfotossina (TNF β), anche questa molecola, quindi, potrebbe avere un ruolo patogenetico nelle forme giovanili (29, 37), e questa osservazione, come vedremo, potrebbe avere implicazioni terapeutiche.

LA TERAPIA ANTI-TNF NELL'AIG

Attualmente, tre agenti anti-TNF sono approvati, in Europa e negli Stati Uniti, per l'uso terapeutico nell'adulto: una proteina di fusione che combina due recettori p75 del TNF con un frammento Fc di IgG1 umana (Etanercept) e gli anticorpi

monoclonali anti-TNF α , quello chimerico, umano e murino (Infliximab) e quello umano (Adalimumab). Il loro meccanismo d'azione è leggermente differente.

Gli anticorpi monoclonali:

a) legano non solo il TNF α solubile, ma anche il suo precursore di membrana inducendo la lisi

Tabella II - Differente meccanismo d'azione dei farmaci anti-TNF.

Recettore solubile	Anticorpo monoclonale
Lega sia TNF α sia TNF β (linfotossina)	Lega solo TNF α (elevata specificità)
Moderata affinità di legame	Elevata affinità di legame
Emivita più breve (4,8 giorni)	Emivita più lunga (8-9,5 giorni)
Non induce lisi cellulare	Lega il TNF α di membrana inducendo lisi cellulare/apoptosi
Minor soppressione Th1	Prolungata soppressione Th1

Tabella III - Efficacia e sicurezza degli inibitori del TNF nell'AIG.

Ref.	Autore	Anno	Nazionalità	Disegno dello studio	Scopo dello studio	Etanercept #Pz	Infliximab #Pz	Adalimumab #Pz
38	Lovell et al. 2000	2000	USA,	Randomizzato, controllato multicentrico	Efficacia, sicurezza	69		
52	Schmeling et al. 2001	2001	Germania	Aperto, prospettico, + MTX	Efficacia, sicurezza	7		
54	Kietz et al. 2002	2002	USA	Aperto, prospettico, + MTX o + MTX e idrossiclorochina	Efficacia, sicurezza	22		
51	Haaspari et al. 2002	2002	Finlandia	Retrospettivo	Efficacia, sicurezza	31		
56	Quartier et al. 2003	2003	Francia	Aperto, prospettico, multicentrico	Efficacia, sicurezza	61		
57	Lahdenne et al. 2003	2003	Finlandia	Aperto, prospettico	Efficacia, sicurezza	10	14	
60	Horneff et al. 2004	2004	Germania	Registro nazionale	Efficacia, sicurezza	322		
61	Nielsen et al. 2005	2005	Italia	Registro nazionale	Efficacia, sicurezza	209		
59	Mori et al. 2005	2005	Giappone	Aperto, prospettico, multicentrico	Efficacia, sicurezza	22		
58	Gerloni et al. 2005	2005	Italia	Aperto, prospettico, + MTX	Efficacia, sicurezza	24		
71	Horneff et al. 2006	2006	Germania	Registro nazionale, +Leflunomide	Efficacia, sicurezza	10		
64	Calvo et al. EULAR-PRES-2006	2006	Spagna	Registro nazionale	Efficacia, sicurezza	103		

segue

continua **Tabella III** - Efficacia e sicurezza degli inibitori del TNF nell'AIG.

Ref.	Autore	Anno	Nazionalità	Disegno dello studio	Scopo dello studio	Etanercept #Pz	Infliximab #Pz	Adalimumab #Pz
65	Twilt et al. EULAR- PRES-2006	2006	Olanda	Registro nazionale	Efficacia, sicurezza	93		
62	Giannini et al. EULAR-PRES- 2006	2006	USA	Registro nazionale	Efficacia, sicurezza	403		
40	Ruperto et al. EULAR-PRES- 2006	2006	Intern.	Randomizzato, controllato ± MTX	Efficacia, sicurezza			170
39	Ruperto et al. 2007 in press	2007	Intern.	Randomizzato controllato +MTX	Efficacia, sicurezza		122	
50	Takei et al. 2001	2001	USA	Retrospectivo	Efficacia, sicurezza delle alte dosi	8		
72	Simonini et al. 2005	2005	Italia	Aperto, prospettico	Efficacia sulla BMD	20		
73	Tynjälä et al. 2006	2006	Finlandia	Retrospectivo	Efficacia sulla crescita staturale	43	28	
55	Russo et al. 2002	2002	Argentina	Aperto, prospettico	Efficacia e sicurezza nell'AIG sistemica	15		
77	Russo et al. 2006	2002	Argentina	Aperto, prospettico	Efficacia e sicurezza nell'AIG sistemica	25		
76	Kimura et al. 2005	2005	USA	Indagine tramite questionario	Efficacia e sicurezza nell'AIG sistemica	82		
79	Pontikaki et al. 2006	2006	Italia	Aperto, prospettico	Efficacia e sicurezza nell'AIG sistemica	12	6	
78	Katsicas and Russo, 2005	2005	Argentina	Aperto, prospettico	Efficacia e sicurezza nell'AIG sistemica refrattaria all'Etanercept		6	
85	Prahalad et al. 2001	2001	USA	Case report	Efficacia nella MAS	1		
86	Makay et al. 2006	2006	Turchia	Case report	Efficacia nella MAS	1		
87	Cortis et al. 2006	2006	Italia	Case report	Efficacia nella MAS	1		
103	Henrickson et al. 2004	2004	USA	Aperto, prospettico	Efficacia, sicurezza nella ERA	8		
104	Tse et al. 2005	2005	Canada	Aperto, prospettico	Efficacia, sicurezza nella ERA	2	8	
93	Gerloni et al. 2007	2007	Italia	Aperto, prospettico	Eventi Avversi	95	68	

per apoptosi, o con effetto citotossico, delle cellule che lo esprimono;

- b) legano e neutralizzano solo il TNF α e con maggior avidità di legame, mentre il recettore ricombinante lega sia il TNF α sia il TNF β [questo, per quanto detto in precedenza sul ruolo nell'AIG sia del TNF α sia del TNF β , potrebbe rendere più giustificato l'approccio terapeutico con il recettore ricombinante];
- c) hanno un'emivita più lunga;
- d) una maggior azione soppressiva sulla risposta immune Th1 (Tab. II).

Sin dagli ultimi anni Novanta, l'approccio terapeutico con gli inibitori del TNF è stato esteso anche all'AIG. Finora, sono stati pubblicati i risultati di un solo studio controllato, randomizzato e multicentrico, condotto negli USA, sull'Etanercept nell'AIG ad evoluzione poliarticolare (38); i risultati dello studio internazionale randomizzato e controllato sull'Infliximab, sono prossimi alla pubblicazione (39), quelli dello studio randomizzato e controllato sull'Adalimumab, sono stati presentati di recente (40). A parte questi, gli studi pubblicati (Tab. III) sono limitati a case reports (41-49), studi retrospettivi (50, 51), studi prospettici aperti condotti su piccoli gruppi di pazienti (52-59) e ai risultati di alcuni registri nazionali: quello tedesco (60), italiano (61), americano (62), spagnolo (63) e danese (64). I primi casi di AIG trattati con anti-TNF furono AIG sistemiche e il farmaco impiegato fu l'Infliximab (41-43). Il primo report in assoluto sull'utilizzo di un inibitore specifico di una citochina nell'AIG, riguardava l'uso dell'Infliximab in un caso di AIG sistemica in fase febbrile: con due successive infusioni, si otteneva una rapida, ma transitoria, efficacia sulla febbre e altre manifestazioni sistemiche (sierosite e anoressia) e una rapida e protratta riduzione dei livelli sierici di IL-6, IL-1Ra, PCR e SAA, confermando anche nell'AIG, come già era stato dimostrato nell'AR, il ruolo leader del TNF α sulla cascata delle citochine (41). Tuttavia, la maggior parte degli studi successivi si riferisce ad esperienze con l'Etanercept, il primo, e fin'ora l'unico, inibitore del TNF approvato (dal FDA e dall'EMA), e applicato nell'ambito del progetto ministeriale italiano ANTARES) per l'uso nell'AIG a decorso poliarticolare e refrattaria al Metotressato.

ETANERCEPT

L'efficacia e tollerabilità dell'Etanercept (alla dose di 0,4 mg/kg sottocute 2 volte alla settimana) so-

no state dimostrate dallo studio controllato americano (38): nella prima parte, open-label, si dimostrava la rapidità d'azione, già dalla seconda settimana in alcuni casi, e l'efficacia del farmaco che dopo 3 mesi, giudicata secondo il criterio pediatrico dell'American College of Rheumatology: ACR-Pedi-30 (65, 66), si riscontrava nel 74% di 69 bambini affetti da AIG a decorso poliarticolare, non responsivi o intolleranti al MTX (il 64% e il 36%, rispettivamente, rispondevano secondo il criterio ACR-Pedi-50 e ACR-Pedi-70); nella seconda parte, durata 4 mesi, i 51 responders venivano randomizzati in cieco a continuare il farmaco attivo oppure a passare al placebo, e l'efficacia era giudicata sulla base delle recidive, che con il placebo erano significativamente più numerose (81%), e più precoci, rispetto a quelle osservate nel gruppo dei bambini che avevano continuato ad esser trattati con il farmaco attivo (28%). Questo trial è stato poi esteso in aperto: tra i pazienti che hanno completato i due anni di terapia l'81% e il 79% rispettivamente hanno mantenuto una risposta ACR-Pedi-30 e ACR-Pedi-50 e il 30% ha ottenuto una remissione completa dell'artrite, e dopo 4 anni di terapia il 94% e il 78% rispettivamente otteneva una risposta ACR-Pedi-30 e ACR-Pedi-70. L'etanercept, inoltre, si dimostrava efficace nel consentire una riduzione della concomitante terapia steroidea a dosi inferiori ai 5 mg/die, nell'81% dei bambini che lo assumevano (67, 68). Sulla base di questo studio, la dose pediatrica di Etanercept era stata stabilita in 0,4 mg/kg (dose massima 25 mg) somministrata due volte alla settimana, tuttavia, un'analisi farmacocinetica nei pazienti pediatrici, ha dimostrato che 0,8 mg/kg in unica somministrazione settimanale generano un'esposizione sistemica sovrapponibile (69) [questo studio è alla base della recente approvazione da parte della FDA della terapia nell'AIG con dosi di Etanercept di 0,8 mg/kg settimanalmente] e portano a risultati clinici uguali (70). Gli studi clinici successivi (50-57, 59), condotti su un limitato numero di bambini con AIG a decorso poliarticolare (da 7 a 31 casi) hanno tutti sostanzialmente confermato la rapidità d'azione (già dopo una o due settimane), l'efficacia e la tollerabilità dell'Etanercept. Successivamente, tuttavia, uno studio prospettico aperto multicentrico francese su 61 bambini con AIG a decorso poliarticolare refrattaria o intollerante al MTX, mentre nei primi 3 mesi riscontrava una risposta ACR-Pedi-30 nel 73% dei casi, sovrapponibile a quella dello studio controllato americano, tuttavia rilevava che solo il 39% manteneva questo

risultato a 12 mesi (56). Nei pazienti non-responder, l'aumento delle dosi fino a 1mg/kg non sembra produrre un ulteriore beneficio, né sui sintomi sistemici né sull'artrite, tuttavia non sembra nemmeno comportare un aumento del rischio di effetti collaterali (50). L'Etanercept può essere somministrato come mono-terapia, tuttavia, la combinazione di antagonisti del TNF con DMARDs in genere sembra aumentarne l'efficacia. L'Etanercept si è rivelato efficace e sicuro nell'AIG, anche quando combinato con MTX, con MTX più idrossiclorochina, con MTX più salazopirina e con leflunomide (51-55, 71). Infine, nell'età evolutiva, una precoce introduzione dell'Etanercept, sopprimendo l'infiammazione e favorendo il risparmio steroideo, sembrerebbe ridurre il rischio di osteoporosi (72) e di deficit della crescita (73).

L'esperienza del nostro Centro (Tabb. IV, V), che alla revisione del febbraio 2006 contava 127 casi di AIG refrattaria ai DMARDs trattati con Etanercept per mediamente $16,8 \pm 12,8$ mesi (range 0,6-69,8), ne conferma l'efficacia in tempi brevi (mediamente 2-4 settimane): utilizzando sia il criterio EULAR-DAS28 sia i criteri ACR20 e ACR-Pedi-30, abbia-

mo ottenuto una risposta clinica, valutata secondo il metodo LOCF (Last Observation Carried Forward) nel 75% dei casi. Quando possibile l'Etanercept era associato al MTX, ma ciò è stato possibile solo nel 30% dei nostri pazienti in quanto molti di essi venivano posti in terapia con Etanercept proprio per intolleranza al trattamento con MTX.

INFLIXIMAB

Le esperienze con Infliximab nell'AIG sono state fin'ora meno numerose, in quanto il farmaco non è stato ancora approvato dalla FDA per l'uso nell'AIG. Dopo la prima, già citata, esperienza del gruppo londinese (41), un analogo case report ne confermava l'efficacia e la rapidità d'azione, nella forma sistemica, sulla febbre, gli indici di flogosi e sul dolore articolare (42). In un'altra piccola serie pubblicata in Belgio, invece, si otteneva una buona risposta sull'artrite in 3 casi di AIG sistemica, tra questi, tuttavia, l'unico che presentava sintomi sistemici otteneva una risposta sulla febbre solo aumentando la dose da 3 a 10 mg/kg/infusio-

Tabella IV - Esperienza personale (G. Pini, Milano).

	Etanercept (127 Pz)	Infliximab (81 Pz)
Età media all'esordio age \pm SD (range)	5,8 \pm 4,4 (0,5-16,8)	7,3 \pm 5,1 (0,6-16,8)
Durata media malattia \pm SD (range)	10,4 \pm 8,9 (0,3-41,4)	13,5 \pm 7,9 (0,4-34,4)
Età media \pm SD (range)	16,2 \pm 9,8 (1,9-49,8)	20,8 \pm 7,7 (5,3-43,3)
Durata media terapia \pm SD (range)	24,4 \pm 16,6 (0,5-71,0)	20,7 \pm 18,1 (1,4-73,0)

Tabella V - Esperienza personale (G. Pini, Milano).

AIG- Categoria ILAR	Etanercept (127 Pz)	Infliximab (81 Pz)
Sistemica	28 (22%)	21 (25,9%)
Oligoartrite persistente	8 (6,3%)	3 (3,7%)
Oligoartrite estesa	47 (37%)	25 (30,9%)
Poliartrite FR negativo	25 (19,7%)	13 (16,0%)
Polyarthritis RF positivo	9 (7,1%)	8 (9,9%)
Entesite-Artrite (ERA)	5 (3,9%)	5 (6,2%)
Artrite Psoriasica	5 (3,9%)	6 (7,4%)

ne (43). Sin dalle prime esperienze, monocentriche prospettiche aperte, tra cui la nostra, l'inibizione del TNF α con l'anticorpo chimerico monoclonale, associato a MTX, ha portato nell'AIG attiva e refrattaria al MTX e uno o piú altri DMARDs, ad una riduzione statisticamente significativa, e clinicamente sorprendente, dell'attività di malattia, ed è stata associata a un miglioramento di alcuni aspetti della qualità di vita. Già subito dopo le prime infusioni, la maggioranza dei pazienti riferisce un miglioramento del dolore e della rigidità mattutini e una riduzione dell'astenia (57, 58). La casistica, pubblicata dal gruppo di reumatologia pediatrica dell'Università di Helsinki riporta l'indubbia e rapida efficacia dell'Infliximab in 14 casi: nel 90% di questi si otteneva, infatti, dal 3° al 12° mese di trattamento, un miglioramento, giudicato con il criterio ACR-Pediatrico, di almeno il 50% (57). L'esperienza prospettica aperta del nostro Centro con Infliximab, iniziata nel novembre 1999 con l'uso compassionevole, contava, secondo la revisione del febbraio 2006, 81 casi trattati mediamente per 21,6 \pm 18,8 mesi (range 1,4-72,4) (Tabb. IV, V) e confermava l'efficacia di tale terapia in bambini e giovani adulti con AIG a decorso poliarticolare, di lunga durata e refrattaria a numerosi DMARDs in terapia singola o combinata (58, 74) con risposte positive, all'ultimo controllo in terapia (LOCF), rispettivamente nel 75% dei casi con il criterio EULAR-DAS28 (risposte buone+moderate) e nel 63% con il criterio ACR20. La valutazione dell'efficacia è stata fatta utilizzando i criteri dell'adulto in quanto la maggior parte dei nostri pazienti erano giovani donne affette da AIG di lunga durata e di età superiore ai 18 anni. Dal momento che l'Infliximab non è ancora stato approvato per l'uso nell'AIG lo abbiamo utilizzato in età pediatrica fin'ora solo nei casi non responder all'Etanercept. Lo studio internazionale controllato dimostra che alla 14ª settimana di terapia il 63,8% dei pazienti randomizzati ad Infliximab alla dose di 3 mg/kg/infusione ottiene un miglioramento ACR-Pedi-30 (superiore, ma non significativamente rispetto al placebo, verosimilmente per un bias di tipo statistico legato alla numerosità del campione). Tuttavia, alla 16ª settimana, successivamente al passaggio dei pazienti in placebo al trattamento con Infliximab alla dose di 6 mg/kg/infusione (quando, secondo protocollo, tutti i pazienti ricevono quindi il farmaco attivo) il 73,2% ottiene un miglioramento ACR-Pedi-30 (percentuale di risposta esattamente sovrapponibile a quella ottenuta al 4° mese di terapia nel trial controllato sull'Etanercept).

Proseguendo la terapia la risposta si mantiene: alla 52ª settimana un miglioramento ACR-Pedi-50 e ACR-Pedi-70 si ottengono rispettivamente nel 69,6% e 51,8%, dei pazienti (39).

Nell'AIG, l'Infliximab è stato inizialmente somministrato, come nell'AR, alla dose di 3 mg/kg/infusione alle settimane 0, 2, 6 e successivamente ogni 8 settimane, e di solito è stato aggiunto al MTX al dosaggio precedentemente tollerato. La terapia combinata, infatti, ha chiaramente dimostrato nell'AR di ridurre l'occorrenza di reazioni all'infusione (RI) e di aumentare l'efficacia. Inoltre, la terapia combinata e dosi piú alte di Infliximab, fino a 10 mg/kg/infusione, sembrano essere ancora piú sicure nel ridurre il tasso di RI (75). Allo stesso modo, nello studio controllato nell'AIG dosi piú alte di Infliximab (6 mg/kg/infusione) si sono dimostrate piú efficaci e meglio tollerate, con una minor frequenza di RI, rispetto alla dose ridotta di 3 mg/kg/infusione (39). Per questi motivi il dosaggio consigliato di Infliximab per l'AIG è attualmente di 6 mg/kg/infusione e la combinazione con MTX è la regola.

ADALIMUMAB

Anche l'inibizione del TNF α con l'anticorpo monoclonale umano Adalimumab, sia da solo, sia in combinazione con MTX, ha portato, nell'AIG poliarticolare e refrattaria, a un rapido miglioramento dei sintomi clinici e dei parametri di laboratorio: nella fase iniziale open-label dello studio internazionale controllato su 171 pazienti, dopo 16 settimane di terapia, le percentuali di risposta ACR-Pedi-30, ACR-Pedi-50 e ACR-Pedi-70 erano rispettivamente 83, 74 e 52. Nella fase successiva, i responders venivano randomizzati in cieco a continuare il farmaco attivo oppure a passare al placebo e l'efficacia era giudicata sulla base delle recidive, che nel gruppo placebo erano significativamente piú numerose, indipendentemente dalla combinazione o meno con il MTX (40).

L'INIBIZIONE DEL TNF NELL'AIG SISTEMICA

Nella maggior parte degli studi (38, 52, 55, 56, 60), l'Etanercept sembra essere meno efficace sui sintomi sistemici (rash e febbre) dell'AIG sistemica che non sull'artrite e le recidive febbrili sono frequenti pur continuando la terapia e anche aumentandone il dosaggio fino a 1 mg/kg (50, 55, 56). In

un'indagine condotta attraverso un questionario (76), su 82 casi di AIG sistemica, trattati con Etanercept mediamente per 25 mesi, una risposta clinica buona o eccellente è stata riscontrata solo nel 43% dei pazienti, solo nel 46% si era potuto ridurre lo steroide e nel 45%, nonostante la prosecuzione della terapia, si erano osservate una o più recidive. Analogamente, nello studio prospettico condotto a Buenos Aires, su 15 casi di AIG sistemica refrattaria al MTX ad alte dosi (≥ 20 mg/m²/settimana) si osservava un'iniziale risposta in 14 pazienti (93%), e tra questi i 4 casi con sintomi sistemici in atto ottenevano un'iniziale remissione sia della febbre sia del rash, tuttavia, dopo mediamente 7 mesi, si osservavano recidive febbrili in 9 pazienti (60%), nonostante l'aumento del dosaggio a 1 mg/kg per due volte alla settimana (55). Anche, nella serie di Lovell su 22 casi di AIG sistemica il 77% migliorava dopo 3 mesi, ma 4 dei 9 sistemici che avevano continuato il farmaco per 7 mesi presentavano delle recidive (38). Tuttavia, l'efficacia dell'inibizione del TNF nell'AIG sistemica sembra variare in base alla presenza o meno di un'attività sistemica di malattia (febbre e rash) al momento della terapia. L'estensione dell'esperienza condotta a Buenos Aires ha confermato che l'Etanercept nel primo anno di terapia è efficace nell'88% dei pazienti con AIG sistemica, ma nei bambini con sintomi sistemici presenti al momento della terapia, l'efficacia clinica è di breve durata, o limitata dalla comparsa di un maggior numero di eventi avversi. I pazienti con AIG sistemica ad evoluzione poliartritica, che non presentavano più sintomi sistemici, hanno ottenuto, invece, una risposta clinica paragonabile a quelli appartenenti alle altre categorie ILAR (77). Nei pazienti con AIG sistemica in fase attiva, che non rispondono all'Etanercept, la presenza di febbre o rash non è stata modificata neppure passando al trattamento con Infliximab (78). Le esperienze cliniche con l'Infliximab nell'AIG sistemica sono più limitate: case reports riportano esperienze positive con risposta anche sui sintomi sistemici (41, 42) ma anche osservazioni contrarie (43).

Nella nostra esperienza l'inibizione del TNF, sia con Etanercept che con Infliximab, è risultata tanto efficace nell'AIG sistemica quanto nelle altre categorie ILAR. Infatti, la maggior parte dei nostri pazienti presentavano una malattia di lunga durata ed erano in fase di attività poliartritica, ma senza sintomi sistemici (79). La scarsa efficacia dell'inibizione del TNF sull'attività sistemica dell'AIG, era ipotizzabile sulla base delle osservazioni che in-

dicavano l'IL-6 come principale responsabile delle manifestazioni sistemiche della malattia (80-82), confermate, nelle prime esperienze cliniche, dalla drammatica efficacia del Tocilizumab (inibitore di IL-6) sulle manifestazioni cliniche sistemiche dell'AIG e sulla soppressione dei reattanti della fase acuta (83, 84). Alcuni studi suggeriscono, invece, che l'Etanercept possa essere un utile agente terapeutico nella sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS), che viene considerata una linfo-istiocitosi emofagocitica secondaria ed è una complicazione tipica e potenzialmente fatale dell'AIG sistemica (85-87).

INIBIZIONE DEL TNF NELL'UVEITE ANTERIORE CRONICA

L'efficacia dell'inibizione del TNF sull'irido-ciclite cronica (ICC), che spesso complica l'AIG oligoarticolare, oggetto di diversi studi (Tab. VI), non è chiara, anzi, sono stati descritti casi di riattivazione (51), o di esordio di questa complicanza, dopo l'inizio della terapia, in particolare con l'Etanercept (88, 89). La prima esperienza pubblicata, su 10 bambini con AIG nei quali l'indicazione al trattamento con Etanercept era stata posta per l'uveite refrattaria, riportava risultati incoraggianti (90). Tuttavia, nelle esperienze successive, quali un piccolo trial controllato (91), un recente ampio sondaggio via E-mail (92), e il nostro numerooso studio prospettico (93), l'Etanercept sembra inefficace nella prevenzione delle recidive dell'ICC. Anche in questi casi, l'aumento delle dosi non sembra produrre un vantaggio terapeutico (90). La produzione di ANA potrebbe essere importante nella patogenesi dell'ICC che complica l'AIG. La recidiva di un'ICC, come il nuovo esordio di una seconda patologia mediate da auto-anticorpi, potrebbe, quindi, essere correlata all'inibizione del TNF e alla sua azione favorente la produzione di auto-anticorpi. Tuttavia, vi sono case reports (47), studi retrospettivi di piccoli gruppi (94-98) e il recente ampio sondaggio (92), nei quali l'Infliximab sembra efficace per il trattamento dell'ICC refrattaria, determinando una miglior risposta clinica sull'infiammazione e riducendo il numero delle sue complicazioni, quali l'esordio o il peggioramento di glaucoma o cataratta, rispetto a quanto osservato con l'Etanercept.

L'Infliximab sembra essere più indicato dell'Etanercept anche nel trattamento di altre forme refrattarie di uveite dell'età pediatrica quali: l'uvei-

Tabella VI - Efficacia degli inibitori del TNF sull'iridociclite cronica nell'AIG.

Ref.	Autore	Anno	Nazionalità	Disegno dello studio	Scopo dello studio	Etanercept #Pz	Infliximab #Pz	Adalimumab #Pz
88	Sauremann et al. 2006	2006	Canada	Retrospettivo	Rischio di nuovo esordio di uveite	70		
90	Reiff et al. 2001	2001	USA	Aperto, prospettico	Efficacia nell'uveite	10		
91	Smith et al. 2005	2005	USA	Randomizzato, controllato	Efficacia nell'uveite	7		
92	Schmeling and Horneff, 2005	2005	Germania	Indagine tramite questionario	Efficacia nell'uveite	229		
94	Richards et al. 2005	2005	Australia	Retrospettivo	Efficacia nell'uveite		6	
97	Kahn et al. 2006	2006	USA	Retrospettivo	Efficacia nell'uveite	17		
102	Vazquez-Cobian et al. 2006	2006	USA		Efficacia nell'uveite			9
95	Saurenmann et al. 2006	2006	Canada	Retrospettivo	Efficacia nell'uveite	11	13	
96	Rajaraman et al. 2006	2006	USA	Retrospettivo	Efficacia nell'uveite		6	
101	Biester et al. 2007	2007	Germania	Retrospettivo	Efficacia nell'uveite			17
89	Tynjälä et al. 2007	2007	Finlandia	Aperto, prospettico	Efficacia nell'uveite	24	21	
98	Foeldvari et al. 2007	2007	Germany	Indagine multinazionale	Efficacia nell'uveite	34	25	

te idiopatica autoimmune, l'uveite della malattia di Beçhet e quella della sarcoidosi (95-97, 99, 100). Anche con Adalimumab i primi studi sul trattamento dell'ICC (101, 102) riportano risultati positivi rispettivamente nell'80,8% di 26 occhi e nell'88% di 18 casi.

L'INIBIZIONE DEL TNF α NELLE SPONDILOARTROPATIE GIOVANILI

Il TNF ha un ruolo importante anche nella patogenesi dell'entesite. Studi di piccole popolazioni, dimostrano che la sua inibizione, sia con Infliximab sia con Etanercept, è efficace sull'artrite e l'entesite, nelle Spondilo-Artropatie Giovanili refrattarie

(103, 104). In queste forme, inoltre, l'Infliximab potrebbe essere efficace anche nella terapia dell'uveite anteriore acuta (105).

ALTRE INDICAZIONI ALL'USO DEGLI INIBITORI DEL TNF IN REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Sono attualmente allo studio anche altre indicazioni all'uso degli inibitori del TNF in reumatologia pediatrica quali la Dermatomirosite Giovanile (106-108), la malattia di Kawasaki (109-111) e altre, più rare, vasculiti ad esordio pediatrico (112-114), alcune malattie autoinfiammatorie o febbri periodiche ereditarie tra le quali: la TRAPS (TNF

receptor associated periodic syndrome) (115-119), la febbre periodica con Iper-IgD (120, 121), la sindrome PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne) (122) e la sindrome CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome) (123).

EVENTI AVVERSI DELL'INIBIZIONE DEL TNF

I farmaci biologici sono molecole ideate e costruite, grazie alle bio-tecnologie dell'ingegneria genetica, allo scopo di modulare un aspetto specifico del processo immunitario, nella speranza che tale specificità, evitando un'immunosoppressione generalizzata, possa risultare in una maggiore efficacia e in un minor numero di Eventi Avversi (EA) rispetto ai tradizionali DMARDs citotossici. Tuttavia, con il sempre più vasto impiego dei biologici, sono emersi alcuni rari EA, che non erano apparsi nei trial clinici pilota (56, 58, 93, 124). Tuttavia, molti di questi (ad esempio: linfomi e infezioni) possono essere associati sia con la patologia di per sé sia con le concomitanti e precedenti terapie immunosoppressive (125).

Generalmente, la tollerabilità della terapia anti-TNF nell'AIG è buona. Nello studio controllato sull'Etanercept non si è osservata una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo nella frequenza degli eventi avversi (38). Sui 592 pazienti/anno trattamento, del registro tedesco dell'Etanercept ci sono stati solo 69 casi di EA in 56 pazienti (60).

Nel registro americano (403 pazienti con Etanercept e 198 con MTX) la frequenza degli EA con l'Etanercept è risultata bassa (21%), ed esattamente la stessa di quella osservata con il MTX (62). L'Etanercept offre anche un discreto profilo di sicurezza per trattamenti a lungo termine: oltre i 4 anni la frequenza di EA gravi è stata di 0,13 per paziente/anno trattamento, e quella di infezioni gravi di 0,04 su un'esposizione totale al farmaco di 225 pazienti/anno (68).

Anche nella nostra esperienza clinica prospettica, l'inibizione del TNF, sia con l'Etanercept sia con l'Infliximab, è risultata sicura e abbastanza ben tollerata: nel 60% di 208 trattamenti abbiamo osservato uno o più EA, nella maggior parte non gravi, che hanno portato alla sospensione del biologico in circa il 20% della popolazione, e tutti si sono risolti con la sospensione del farmaco (93), dato questo che discorda con alcuni studi sull'AR dell'adulto nei quali fino al 95% di pazienti hanno presentato

almeno un EA (126). Generalmente, le popolazioni giovani tollerano meglio tutte le terapie anti-reumatiche. In genere, i pazienti affetti da AIG sistemica sembrano essere maggiormente predisposti agli EA (76-78, 93), tra i quali sono stati riportati anche 5 casi di MAS, 3 con Etanercept (76, 127) e due con Infliximab (57, 93).

Il più comune EA con l'Etanercept è una lieve e transitoria reazione allergica nella sede dell'iniezione, riportata nel 39% dei pazienti con AIG (38), ma circa il 10% di essi manifesta una reazione cutanea diffusa che richiede una terapia antistaminica (38, 93, 128).

Con l'Infliximab, il più comune EA è la reazione all'infusione (RI) con sensazione di costrizione toracica, dispnea, arrossamento del volto e orticaria. Una delle maggiori preoccupazioni, limitatamente all'inibizione del TNF α con l'anticorpo monoclonale Infliximab, è la potenziale formazione di anticorpi anti-Infliximab (ATI), cioè anticorpi umani anti-chimerici (HACA), che neutralizzano l'agente terapeutico, limitando la sua efficacia a lungo termine (silent inactivation) o causando reazioni allergiche durante le infusioni (129).

Nel trial internazionale nell'AIG, gli ATI/HACA si sono sviluppati con più frequenza (37,7% vs 12,2%) nei pazienti trattati con dosaggi più bassi (3 mg/kg) che non in quelli trattati con dosaggi più alti (6 mg/kg). Inoltre, nei pazienti che avevano sviluppato gli HACA l'incidenza di RI è stata tre volte superiore (39).

La stessa osservazione era stata fatta nei primi studi sull'Infliximab nell'AR, nei quali l'impiego di dosaggi più alti e l'associazione con MTX ha ridotto notevolmente l'incidenza di RI (75). La RI può essere prevenuta o attenuata rallentando la velocità dell'infusione o tramite una pre-medicazione con antistaminici e steroidi.

Tuttavia, l'osservazione che molti pazienti (il 20% nella nostra esperienza) hanno dovuto rinunciare alla terapia a causa di RI gravi che si ripetevano comunque ad ogni infusione nonostante la pre-medicazione (93) non avvalorava l'ipotesi che un vero meccanismo allergico sia sempre alla base di queste manifestazioni. Una seconda ipotesi è che in alcuni casi queste RI possano essere collegate ad un rilascio di prostaglandina D₂, con un effetto niacin-like, come è stato descritto nella "red man syndrome" (130, 131).

I secondi più frequenti EA nell'AIG, con entrambe le terapie, sono state manifestazioni di coinvolgimento del SNC (62, 93). Nei pazienti adulti sono stati riportati casi di aggravamento di sclerosi

multipla, e di altre patologie neurologiche indicative di demielinizzazione. Tuttavia, in uno studio recente, la frequenza di nuovi casi di malattia neurologica demielinizzante in pazienti sottoposti a queste terapie, non è risultata diversa da quella attesa (132). Con l'Etanercept nell'AIG gli EA neuro-psichiatrici variano da segni aspecifici, come emicrania (in alcuni casi grave e dose-dipendente), vertigini, astenia, iperattività e ansia, a casi più rari di sindromi da amplificazione del dolore, importanti alterazioni comportamentali come un'inusuale aggressività, sindromi neuro-psichiatriche maggiori come attacchi di panico e depressione e infine a rarissimi segni neurologici organici quali neurite ottica, sintomi di demielinizzazione e, nella nostra esperienza, un caso di paralisi dell'ipoglossa (38, 56, 60, 67, 93, 133). Gli EA neuro-psichiatrici osservati con Infliximab sono simili a quelli osservati con Etanercept (93): segni aspecifici, come sonnolenza o insonnia, ansietà, parestesie transitorie e astenia, ma anche quadri classici di manifestazioni psichiatriche maggiori: attacchi di panico, depressione e psicosi. Le manifestazioni psichiatriche maggiori, osservate con entrambe terapie, potrebbero essere state favorite dall'inibizione del TNF in pazienti con aspetti psicopatologici pre-esistenti.

Particolarmente temuta è la potenziale azione profettiva degli inibitori del TNF. Il TNF ha funzioni immunostimolanti in vitro (134) e la sua neutralizzazione, in modelli sperimentali, sembra incrementare il rischio di infezioni (135). L'Infliximab sembra essere maggiormente correlato al rischio d'infezione, probabilmente per la sua emivita più lunga e per la sua capacità di indurre apoptosi dei monociti (136).

Anche nell'AIG, sono stati riportati casi di gravi sepsi (137) e anche un decesso in seguito ad artrite tubercolare (138). Attualmente il FDA richiede che il trattamento sia temporaneamente sospeso in corso di episodi infettivi, e questa è la regola nella pratica clinica nell'AIG. D'altra parte, nell'AR, l'incontrollata attività di malattia, con l'esposizione cronica alla citochina pro-infiammatoria TNF α , sembra rendere deficitaria la risposta immune T-linfocitaria, e l'efficacia di questa risposta sembra essere recuperata dopo l'instaurazione della terapia anti-TNF α (139).

Infatti, nei pazienti con AR, la frequenza di gravi infezioni associate alla terapia anti-TNF è risultata bassa: circa il 2-5% (140). Nell'AIG sono state riportate per lo più infezioni delle vie respiratorie superiori o delle vie urinarie, facilmente curate con

la terapia antibiotica e, nella nostra esperienza, più frequenti con l'Etanercept, verosimilmente per la più giovane età di questa popolazione (gli anticorpi monoclonali non sono ancora approvati per l'uso in pazienti minorenni) e la più alta frequenza basale di queste infezioni nei bambini in età scolare che non negli adolescenti e nei giovani adulti. Una particolare preoccupazione in età pediatrica è l'azione immunodepressiva dei farmaci biologici in bambini esposti al virus della varicella o che la sviluppano.

Infatti, nel trial controllato americano, tre bambini hanno sviluppato la varicella durante la terapia con Etanercept e due di loro sono stati ricoverati per gravi complicazioni (meningite asettica e sepsi) (38). Attualmente si consiglia di vaccinare i bambini non-immuni almeno tre mesi prima di iniziare la terapia oppure, qualora siano stati esposti al contagio, o sviluppino la varicella durante la terapia con anti-TNF, di sottoporli subito alla profilassi con immunoglobuline iper-immuni e/o ad un'aggressiva terapia anti-virale. La somministrazione di vaccini vivi, ai bambini che assumono gli anti-TNF, è controindicata; sarebbe preferibile che essi fossero stati sottoposti a tutti i vaccini obbligatori, prima di iniziare la terapia.

Nella esperienza del nostro Dipartimento (che comprende un'Unità pediatrica e due dell'adulto) le infezioni gravi sembrano essere più frequenti nell'AR che non nell'AIG. I bambini affetti da AIG, infatti, hanno meno opzioni terapeutiche, l'unico DMARD dimostratosi efficace e sicuro in un ampio trial controllato è il MTX (5), per questo motivo i bambini spesso ricevono l'indicazione alla terapia anti-TNF α in una fase più precoce di malattia che non gli adulti e sono, quindi, meno esposti a precedenti trattamenti immunosoppressivi di lunga durata e all'immunodepressione cronica dovuta alla persistente e incontrollata attività di malattia.

Uno dei più gravi EA dell'inibizione del TNF è la potenziale riattivazione di una tubercolosi latente, soprattutto per il frequente ritardo diagnostico dovuto alle sue manifestazioni subdole o atipiche (extra-polmonari).

Questo principalmente con l'Infliximab per la sua capacità di legarsi al TNF α di membrana e di indurre la lisi cellulare e quindi la dissoluzione del granuloma tubercolare (141, 142). Questo EA, sicuramente correlato all'inibizione del TNF α , e spesso osservato nella prima fase dell'esperienza clinica post-marketing nell'AR, è quasi completamente scomparso da quando è stato reso obbliga-

torio lo screening e, nel caso di un risultato positivo della Mantoux, la profilassi anti-TBC. Sono stati descritti due casi di artrite tubercolare anche in due bambine affette da AIG sistemica, la prima curata con Etanercept (143) e la seconda con Infliximab, quest'ultima è deceduta in seguito alla complicità infettiva (138).

Benché l'Etanercept, come già detto, possa essere un utile agente terapeutico nella MAS refrattaria (85-87), tuttavia, nell'AIG sistemica sono stati riportati casi di MAS insorta durante la terapia con entrambi gli inibitori del TNF α , in alcuni casi come complicazione di un'infezione batterica o virale (57, 76, 93, 127).

Un'altra preoccupazione con l'inibizione del TNF α è la sua potenziale azione di indirizzare la risposta immune dal braccio Th1 a quello Th2 e, dunque, di favorire la produzione di anticorpi e il nuovo esordio, o il peggioramento, di patologie allergiche o mediate da auto-anticorpi.

Questo è il caso soprattutto dell'Infliximab a causa della sua prolungata soppressione della risposta Th1. Infatti, con l'Infliximab, ANA neo-indotti sono stati osservati nel 60% delle SpA e nel 40% delle AR, anti-dsDNA nel 70% delle SpA e nel 50% delle AR, mentre con l'Etanercept la frequenza della neo-formazione di auto-anticorpi è risultata essere più bassa: dal 2 al 13% (144). Lo sviluppo di questi auto-anticorpi, tuttavia, raramente è seguito dallo sviluppo di una sindrome lupus-like. Nell'AIG, durante il trattamento con Etanercept, l'esordio di una seconda patologia autoimmune è stato descritto raramente: un caso di diabete mellito tipo I (145), un caso di LES giovanile (146), un caso di glomerulonefrite lupica proliferativa e vasculite leucocitoclastica, confermate dall'esame istologico (147), due casi di vasculite (148) e un caso di recidiva di alopecia autoimmune (57). Nella nostra esperienza (93) sono stati osservati due casi di anti-dsDNA sviluppati de novo su 127 pazienti trattati con Etanercept (1,6%) e 7 su 81 pazienti trattati con Infliximab (8,6%), senza, tuttavia, manifestazioni cliniche associate. Inoltre, abbiamo osservato un caso di neo-induzione di anti-ENA (anti-RNP) in un caso di AIG psoriasica trattato con Infliximab.

Inaspettata e sorprendente è stata la comparsa, nella nostra popolazione trattata con Etanercept, di 5 casi di malattia infiammatoria (asettica) intestinale, con dolori addominali e diarrea cronica (morbo di Crohn confermato istologicamente in 3 casi) in pazienti sicuramente affetti da forme di AIG di lunga data, che non avevano mai sofferto di sintomi

che potessero far ipotizzare una malattia infiammatoria cronica intestinale sub-clinica pre-esistente. Un solo caso analogo era già stato segnalato nell'esperienza Francese (56, 149).

Casi di mielodepressione, con leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia, sono stati osservati solo raramente nell'AIG trattata con gli anti-TNF, anche se sono stati tra i motivi che hanno indotto alla sospensione dell'Etanercept sia nel trial controllato americano, sia nello studio multicentrico francese, sia nella nostra esperienza (38, 56, 93)

Il rischio di tumori e di linfomi, come quello di infezioni, potrebbe essere aumentato, è tuttavia difficile giudicare, quanto pesi, nel determinare la comparsa di questo EA, il blocco del TNF e quanto, invece, la compromissione immune legata alla gravità e alla durata della malattia di per se e/o al suo precedente trattamento con immunosoppressori. Nella nostra esperienza abbiamo osservato un caso di micro-carcinoma tiroideo in una giovane trattata con Etanercept e precedentemente anche con Infliximab e numerosi altri DMARDs (93). Recentemente, sono stati descritti alcuni casi di linfomi epato-splenici T-linfocitari in adolescenti trattati con Infliximab per il morbo di Crohn (150).

CONCLUSIONI

I farmaci biologici anti-TNF, grazie alla loro efficacia e velocità d'azione, hanno rivoluzionato il trattamento dell'AIG: permettono, infatti, un controllo della malattia più rapido ed efficace di quanto non fosse possibile precedentemente con tutti gli altri DMARDs, incluso il MTX (5), sono generalmente ben tollerati e hanno dimostrato di avere un buono profilo rischio-beneficio. Gravi EA sono rari, tuttavia, sono state osservate infezioni serie, anche mortali, tra le quali quella tubercolare. Queste ultime possono essere prevenute da uno screening appropriato.

Chiaramente, il rischio di sviluppare infezioni, tumori, e altri gravi EA, è aumentato dalla presenza di comorbidità, da una malattia di lunga durata e persistentemente attiva, e dalle terapie immunosoppressive pregresse e associate. I benefici della terapia anti-TNF nell'AIG, tuttavia, sembrano sovrastare di gran lunga il rischio, e giustificano il fatto di affrontarlo consapevolmente, anche se dati sulla sicurezza a lungo termine devono essere ancora stabiliti con certezza.

Data l'evidenza che il TNF ha un ruolo primario nella patogenesi dell'AIG, particolarmente nella

patogenesi del danno erosivo osservato nelle forme poliarticolari (36), la neutralizzazione di questa citochina, il più precocemente possibile nel corso della malattia, potrebbe arrestare o ritardare la progressione del danno articolare e le sue conseguenze disabilitanti, come già indicano i dati preliminari del registro Italiano dell'Etanercept (61).

L'introduzione precoce di questi farmaci entro la "windows of opportunity", in combinazione con i DMARDs convenzionali, sembra produrre i risultati migliori. Perciò, la terapia anti-TNF nei pazienti con AIG, non tempestivamente controllata dal MTX, può essere considerata come prima opzione terapeutica.

RIASSUNTO

L'unico inibitore del TNF approvato per l'AIG è l'Etanercept, due studi controllati e le prime esperienze cliniche dimostrano l'efficacia anche degli anticorpi monoclonali (Infliximab e Adalimumab). Gli anti-TNF nell'AIG, oltre che sulla progressione del danno anatomico, potrebbero essere efficaci sulla crescita staturale, la mineralizzazione scheletrica e sull'uveite [in particolare sull'uveite sembrano efficaci gli anticorpi monoclonali che recentemente hanno ottenuto in Italia questa indicazione ministeriale], inoltre sembrano efficaci anche in altre patologie reumatiche pediatriche (spondiloartropatie, dermatomiosite, m. di Kawasaki, malattie autoinfiammatorie e uveiti autoimmuni) e sono generalmente sicuri e ben tollerati. La loro introduzione precoce, in combinazione con DMARDs convenzionali, sembra produrre i risultati migliori. Eventi avversi gravi quali infezioni, compresa quella tubercolare, e sindrome da attivazione macrofagica, sono emersi solo nell'ambito delle AIG più gravi, in particolare le sistemiche e quelle con lunga durata di malattia precedentemente trattate con immunosoppressori. Dati sulla sicurezza a lungo termine devono essere ancora stabiliti con certezza. La terapia anti-TNF nei pazienti con AIG, non tempestivamente controllata dal MTX, può essere considerata come prima opzione terapeutica.

Parole chiave - Terapia anti-TNF, infliximab, etanercept, adalimumab, artrite idiopatica giovanile.

Key words - *Anti-TNF therapy, infliximab, etanercept, adalimumab, juvenile idiopathic arthritis.*

BIBLIOGRAFIA

- Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria committee of the American Rheumatism Section of the arthritis foundation. *Arthritis Rheum* 1977; 20 (suppl): 195-9.
- Woo P. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E, ed. *The care of rheumatic children*. EULAR Bulletin No. 3. Basle: EULAR Publishers, 1978; 47-50.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Durban*, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-4.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *Edmonton*, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. MTX in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-9.
- van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Wulfraat NM, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-16.
- Giannini EH, Newman AJ, Fink CW. Low-dose MTX in children with JRA: results of a post-trial, long-term follow-up program. *Arthritis Rheum* 1993; 36: Suppl: S54. Abstract.
- Halle F, Prieur AM. Evaluation of MTX in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 297-302.
- Wallace CA, Sherry DD. Preliminary report of higher dose MTX treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1604-7.
- Reiff A, Shaham B, Wood BP, Bernstein BH, Stanley P, Szer IS. High dose MTX in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 113-8.
- Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term MTX therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992; 120: 468-73.
- Wallace CA. The use of MTX in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 381-9114.
- Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 907-13.

14. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malattia C, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG); Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 599-605.
15. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 1269-76.
16. Giannini EH, Brewer EJ Jr, Kuzmina N, Shaikov A, Wallin B. Auranofin in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 466-76.
17. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, Laxer RM, Lehman TJ, Passo MH, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol* 1994; 21: 2353-8.
18. Kuis W, Wulffraat NM, Petty RE. Autologous stem cell transplantation: an alternative for refractory juvenile chronic arthritis. *Rheumatol* 1999; 38: 737-8.
19. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 394-400.
20. De Benedetti F, Ravelli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 428-33.
21. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini RN. Inhibitory effect of TNF- α antibodies on synovial cell interleukin production. *Lancet* 1989; II: 244-7.
22. Lepore L, Pennesi M, Saletta S, Peticarari S, Presani G, Prodan M. Study of IL-2, IL-6, IFN γ and β in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 561-5.
23. Madson KL, Moore TL, Lawrence III JM, Osborn TG. Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2359-63.
24. Prieur M, Kaufman MT, Griscelli C, Dayer JM. Specific interleukin 1 inhibitor in serum and urine of children with systemic JCA. *Lancet* 1987; 2: 1240-2.
25. Mange H, Kenzian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammatory parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 211-20.
26. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of Pro-Inflammatory (TNF- α , IL-1 α , IL-6) and T-Cell-Derived (IL-2, IL-4) Cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 288-92.
27. Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 454-60.
28. Cope AP, Maini RN. Soluble tumor necrosis factor receptors in arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 382-4.
29. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, Silverman ED. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 260-6.
30. Gattorno M, Picco P, Buoncompagni A, Stalla F, Facchetti P, Sormani MP, et al. Serum p55 and p75 tumour necrosis factor receptors as markers of disease activity in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 243-7.
31. Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, Pruzanski W, Roux-Lombard P, Schneider R, et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 2002; 29: 1071-8.
32. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201: 1479-86.
33. Kontinen L, Kankaanpaa E, Luosujarvi R, Blafield H, Vuori K, Hakala M, et al. ROB-FIN Study Group. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 882-4.
34. Brennan FM, Cope AP, Katsikis P, Gibbons DL, Maini RN, Feldmann M. Selective immunosuppression of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis. In: L Adorini, ed. Selective immunosuppression: basic concepts and clinical applications (Chem Immunol), vol 60. Basel: Karger, 1995; 48-60.
35. Fiers W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS Lett* 1991; 285: 199-212.
36. Rooney M, Varsani H, Martin K, Lombard PR, Dayer JM, Woo P. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 432-8.
37. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1703-10.
38. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 763-9.
39. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Espada G, Wouters C et al., for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization(PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group

- Center (PRCSG). A randomized, placebo controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 in press.
40. Ruperto N, Lovell DJ, Goodman S, Reiff A, Jung L, Nemcova D, et al. 48-week data from the study of Adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) Abstract EULAR-PRES 2006. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 56.
 41. Elliott MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor- α (cA2). *Br J Rheumatol* 1997; 36: 589-93.
 42. Meddeb N, Rammeh N, Gandoura N, Elleuch M, Cheour E, Sahli H, et al. [Juvenile Still's disease: a case report of treatment with infliximab] *Therapie*. 2002; 57: 407-8.
 43. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children. *J Rheumatol* 2002; 29: 1111-4.
 44. ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Brinkman DM, Bekkering WP, Jansen-van Wijngaarden CJ, Vossen JM. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 228-9.
 45. Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in Northern Ireland. *Ulster Med J* 2002; 71: 101-5.
 46. Barber J, Sheeran T, Mulherin D. Anti-tumour necrosis factor treatment in a patient with anorexia nervosa and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 490-1.
 47. Mange H, Heinzl B, Grubbauer HM, El-Shabrawi Y, Schauenstein K. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 258-61.
 48. Hung JJ, Huang JL. Etanercept therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 444-6.
 49. Liang TC, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Treatment with etanercept for patients with juvenile rheumatoid arthritis in Taiwan--a preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 447-50.
 50. Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1677-8.
 51. Haapasaari J, Kautiainen H, Hannula S, Pohjankoski H, Hakala M. Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 867-70.
 52. Schmeling H, Mathony K, John V, Keysser G, Burdach S, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 410-2.
 53. Kietz DA, Pempueller PH, Moore TL. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 360-2.
 54. Kietz DA, Pempueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 171-3.
 55. Russo RA, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 723-6.
 56. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-101.
 57. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 245-7.
 58. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Desiati F, Lupi E, Lurati A, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody, Infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 548-53.
 59. Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Maeno N, Kurosawa R, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 397-404.
 60. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-44.
 61. Nielsen S, Ruperto N, Simonini G, Alpigiani MG, Barcellona R, Gerloni V, et al. Preliminary evidence that Etanercept is more effective than Methotrexate in suppressing inflammation and in reducing radiographic progression in JIA. 2005 S82, abs.128 ACR Annual Meeting 2005.
 62. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich EC, Reiff A, et al. A phase 4 registry of etanercept in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 253.
 63. Calvo I, Lopez B, Merino R, Garcia-Consuegra J, Moreno P, Lacruz L, Bravo B. Etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective multicenter registry *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 440.
 64. Twilt M, Ten Cate R, Van Rossum MAJ, Wulffraat NM, De Bois MHW, Van Santen-Hoeufft MW, et al. Long term follow-up of etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis; the dutch national study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 572.
 65. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-9.
 66. Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F, et al. Performance of the preliminary

- ry definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 38-41.
67. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-26.
 68. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-94.
 69. Yim DS, Zhou H, Buckwalter M, Nestorov I, Peck CC, Lee H. Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 246-56.
 70. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, van Suijlekom-Smit LW. Effectiveness of an once weekly double dose of etanercept in patients with JIA: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 704-5.
 71. Horneff G, Moebius D, Michels H, Földvari I. Etanercept and leflunomide combination therapy in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *EULAR-PRES 2006. Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 439.
 72. Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44 (6): 777-80.
 73. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF therapy on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1044-9.
 74. De Marco G, Gerloni V, Pontikaki I, Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, et al. Valutazione a lungo termine di infliximab nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile persistentemente attiva e refrattaria alle terapie convenzionali. *Reumatismo* 2007; 59: 50-6.
 75. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly MTX in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
 76. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 935-42.
 77. Russo RA, Katsicas MM. Efficacy of anti-TNF therapy in subgroups of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Abstract EULAR-PRES 2006 Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 567.
 78. Katsicas MM, Russo RA. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 545-8.
 79. Pontikaki I, Gerloni V, Gattinara M, Biggioggero M, Fantini F. Efficacy and safety of TNF α blockade in systemic JIA (soJIA) compared to the other JIA ILAR categories. results of an open monocentric long-term prospective study of 155 patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 566.
 80. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1158-63.
 81. Keul R, Heinrich PC, Muller-newen G, Muller K, Woo P. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine* 1998; 10: 729-34.
 82. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol* 1998; 25: 203-7.
 83. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 818-25.
 84. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1281-8.
 85. Prahald S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 2120-4.
 86. Makay B, Yilmaz S, Turkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* in press.
 87. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 95: 38-41.
 88. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNF α agents. *J Pediatr* 2006; 149: 833-6.
 89. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 548-50.
 90. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1411-5.
 91. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, 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.
 92. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1008-11.
 93. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus

- on adverse events of TNF α blockade in JIA, in an open monocenter long-term prospective study of 163 patients. Submitted.
94. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33: 461-8.
 95. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrrell PN, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (8): 982-9.
 96. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006; 113: 308-14.
 97. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 860-4.
 98. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bica B, et al. Tumor Necrosis Factor-alpha Blocker in Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Second-line Agents: Results of a Multinational Survey. *J Rheumatol* 2007; 34: 1146-50.
 99. Kimura Y. Infliximab in refractory Bechet's disease in children. *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2003; 1: 141.
 100. Simonini G, et al. Sustained Improvement of Refractory Chronic Uveitis on Infliximab treatment. *Arthritis Rheum* 2005; (Suppl) 52, S86.
 101. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006; 149: 572-5.
 102. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Ophthalmol* 2007; 91: 319-24.
 103. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2055-61.
 104. 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.
 105. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447-51.
 106. Miller ML, et al. Experience with etanercept in chronic juvenile dermatomyositis (JDM). *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1883.
 107. Maillard SM, Wilkinson N, Riley P, et al. The treatment of severe idiopathic myositis with anti-TNF therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 44 suppl. 9: S307.
 108. Maillard SM, Wilkinson N, Riley P, Beresford M, Davidson J, Murray KJ. The treatment of persistent severe idiopathic inflammatory myositis with anti-TNF alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 46 suppl., S307.
 109. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 808-10.
 110. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, W Ehrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki Syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 662-7.
 111. Zulian F, Zanon G, Martini G, Mescoli G, Milanese O. Efficacy of Infliximab in long-lasting refractory Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 453
 112. Feinstein J, Arroyo R. Successful treatment of childhood onset refractory polyarteritis nodosa with tumor necrosis factor alpha blockade. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 219-22.
 113. de Kort SW, van Rossum MA, ten Cate R. Infliximab in a child with therapy-resistant systemic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 769-71.
 114. Brik R, Gepstein V, Shahar E, Goldsher D, Berkovitz D. Tumor necrosis factor blockade in the management of children with orphan diseases. *Clin Rheumatol* 2007 in press.
 115. Drewe E, McDermott EM, Powell RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 1044-5.
 116. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81: 349-68.
 117. Weyhreter H, Schwartz M, Kristensen TD, Valerius NH, Paerregaard A. A new mutation causing autosomal dominant periodic fever syndrome in a Danish family. *J Pediatr* 2003; 142: 191-3.
 118. Aróstegui JI, Solís P, Aldea A, Cantero T, Rius J, Bahillo P, et al. Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 13-6.
 119. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 235-9.
 120. 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.
 121. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM, Frenkel J, Waterham HR, Aganna E, et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol*. 2002; 130: 484-8.
 122. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, D'Urbano LE, et al. Abnormal production of

- tumor necrosis factor (TNF) alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome. *J Pediatr* 2004; 145: 851-5.
123. Federico G, Rigante D, Pugliese AL, Ranno O, Catania S, Stabile A. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 312-4.
124. Dekker L, Armbrust W, Rademaker CM, Prakken B, Kuis W, Wulffraat NM. Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 252-8.
125. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. Consensus Development Conference. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819-36.
126. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti tumour necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-601.
127. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 401-3.
128. Skytta E, Pohjankoski H, Savolainen A. Etanercept and urticaria in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 533-4.
129. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341-59.
130. Lobel EZ, Korelitz BI, Warman JI. Red man syndrome and infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 186.
131. Becker M, Rosé CD, McIlvain-Simpson G. Niacin-like reaction to infliximab infusion in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2529-30.
132. Magnano MD, Robinson WH, Genovese MC. Demyelination and inhibition of tumor necrosis factor (TNF). *Clin Exp Rheumatol* 2004 (5 Suppl 35); S134-40.
133. Tauber T, Turetz J, Barash J, Avni I, Morad Y. Optic neuritis associated with etanercept therapy for juvenile arthritis. *J AAPOS*. 2006; 10: 26-9.
134. Havell EA. Anche le esperienze nell'AIG, come quelle nell'AR dell'adulto. Evidence that tumour necrosis factor has an important role in a antibacterial resistance. *J Immunol* 1989; 143: 2894-9.
135. Pfeffer K, Matsuyama T, Kündig TM, Wakeham A, Kishihara K, Shahinian A, et al. Mice deficient for the 55kd tumour necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L monocytogenes infection. *Cell* 1993; 73: 457-67.
136. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 291-302.
137. Elwood RL, Pelszynski MM, Corman LI. Multifocal septic arthritis and osteomyelitis caused by group A Streptococcus in a patient receiving immunomodulating therapy with etanercept. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 286-8.
138. Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW, Fiselier TJ, Nikkels PG, Kuis W, et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 527-9.
139. Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen SB, Elliott MJ, Brennan FM, et al. Chronic exposure to TNFalpha in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex: reversal in vivo by anti-TNFalpha antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994; 94: 749-60.
140. Moreland LW. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004 (2 Suppl); 39-53.
141. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumour necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2968-74.
142. Winthrop KL. Update on tuberculosis and other opportunistic infections associated with drugs blocking tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4: iv 29-30.
143. Myers A, Clark J, Foster H. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002; 346: 623-6.
144. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2192-201.
145. Bloom BJ. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2606-8.
146. Lepore L, Marchetti F, Facchini S, Leone V, Ventura A. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 276-7.
147. Mor A, Bingham C 3rd, Barisoni L, Lydon E, Belmont HM. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2005; 32: 740-3.
148. Saint Marcoux B, De Bandt M, CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 710-3.
149. Ruemelle FM, Prieur AM, Talbotec C, Goulet O, Schmitz J. Development of Crohn disease during anti-TNF-alpha therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 203-6.
150. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muiños WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 220-2.