

Anno XX, N. 18, dicembre 2017

**T**herapy **P**erspectives  
For Rational Drug Use & Disease Management

## **Rischio infettivo nel paziente con artrite psoriasica in trattamento con anti-interleuchina 12/23**

## RISCHIO INFETTIVO NEL PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON ANTI-INTERLEUCHINA 12/23

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 xxx x

### Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara di Nunzio

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

### Produzione

Mara Anelli



Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28  
20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2017 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Pubblicazione non peer-reviewed, fuori commercio riservata alla Classe Medica. Versione online

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse in questa pubblicazione sono riconducibili a quanto emerso nel meeting di Roma e alla letteratura citata e non riflettono necessariamente quelle dell'Azienda che ha contribuito alla diffusione del mezzo o quelle di Springer Healthcare Italia Srl.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online sul sito [www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it) nella sezione *Open Access Journals*.

Iniziativa resa possibile grazie al contributo di *Janssen Cilag*

JOHITGD500200

---

# RISCHIO INFETTIVO NEL PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON ANTI-INTERLEUCHINA 12/23

**Autori:** *Cantini F., Goletti D., Lubrano E., Zabotti A*

## INDICE

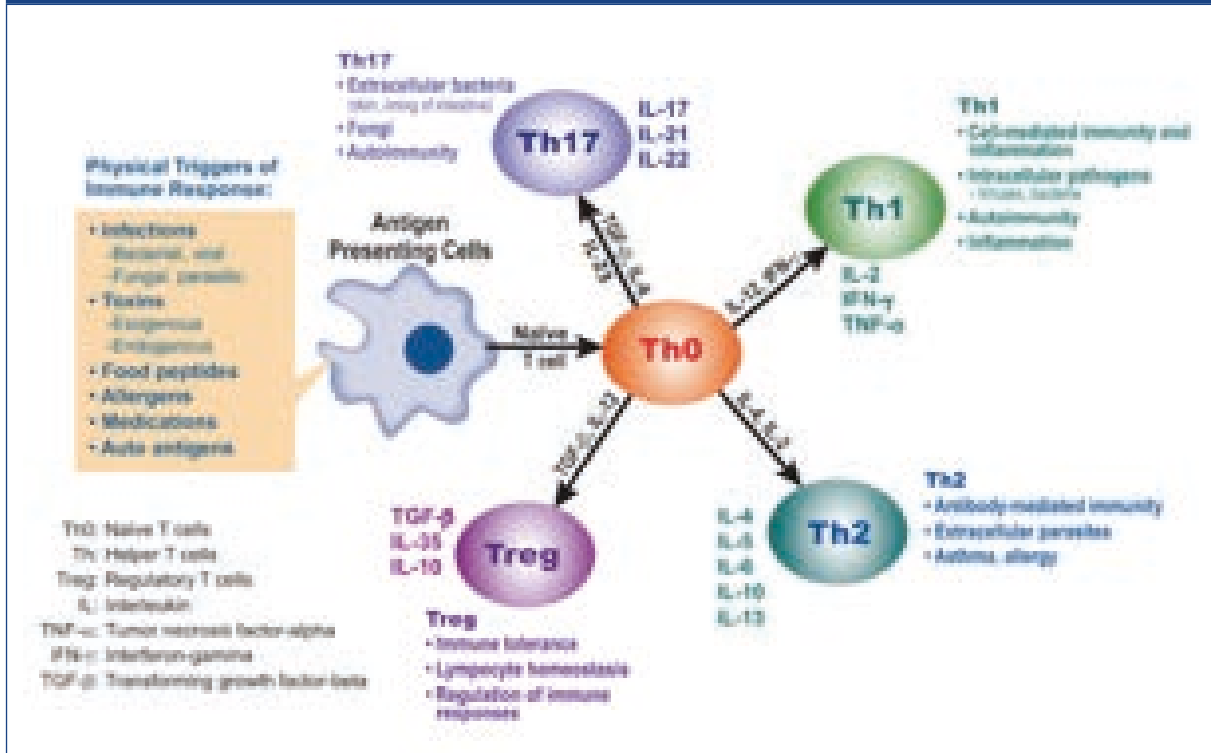
1. Autoimmunità e infezioni	2
2. Artrite psoriasica e rischio infettivo	3
3. Farmaci biologici e rischio infettivo	5
a. Meccanismo d'azione dei farmaci biologici	5
b. Infezioni	6
Tubercolosi	6
Infezioni opportunistiche	8
Infezioni virali: riattivazione dell'HBV con la terapia biologica	8
L'HIV e la terapia con farmaci biologici	8
4. Inibizione dell'IL12/23 e infezioni	9
Riferimenti bibliografici	12

---

## 1. AUTOIMMUNITÀ E INFEZIONI

I mediatori coinvolti nel danno tissutale autoimmune e nella difesa antimicrobica sono gli stessi (Figura 1)<sup>[1]</sup>.

**Figura 1.** Effettori e mediatori della risposta immunitaria [Adattato dalla referenza 1].



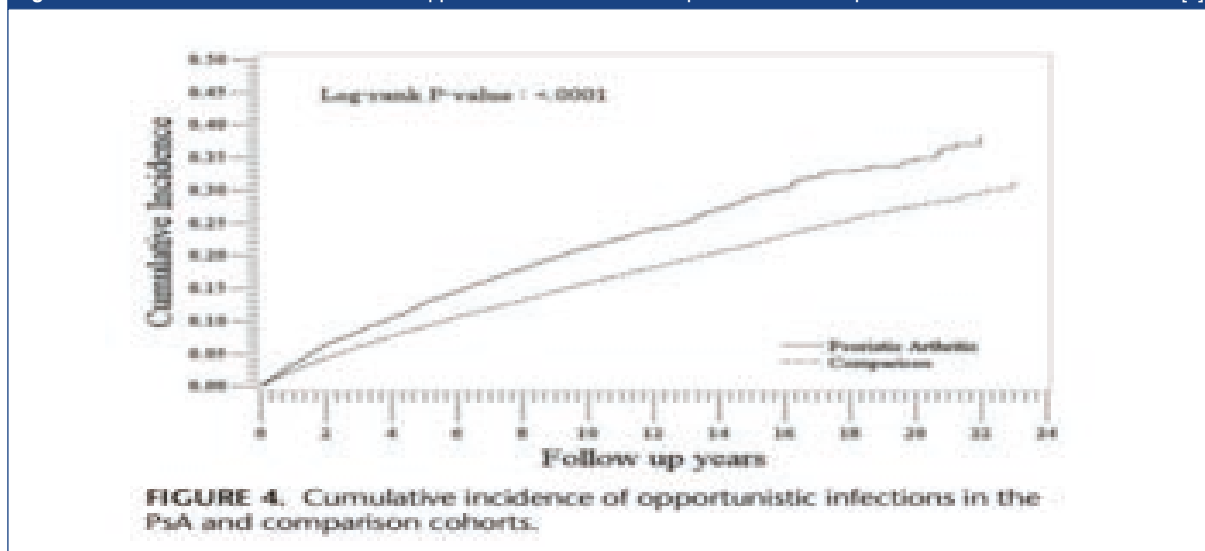
## 2. ARTRITE PSORIASICA E RISCHIO INFETTIVO

- Ad oggi, i dati in merito alle infezioni in reumatologia sono relativi a pazienti affetti da varie patologie reumatiche. Tali patologie non sono identiche per quanto riguarda la risposta del sistema immunitario innato o adattativo. Inoltre, la maggior parte dei dati presenti in letteratura si riferiscono all'artrite reumatoide. Di conseguenza, sarebbe importante determinare anche l'incidenza delle infezioni nei pazienti con artrite psoriasica sottoposti o meno a terapia biologica [2].
- In generale, i pazienti affetti da malattie reumatiche sono risultati caratterizzati da un aumento del rischio di infezioni serie. Le infezioni serie sono uno dei principali eventi avversi nei pazienti trattati con agenti biologici, incluse le infezioni gravi ed opportunistiche [2, 3].
- Haddad et al, in un articolo pubblicato nel 2016, hanno confrontato l'incidenza di infezioni tra pazienti affetti da artrite psoriasica e pazienti affetti da psoriasi. In una casistica di 695 pazienti con artrite psoriasica e 509 affetti da psoriasi, sono state riscontrate 498 e 74 infezioni, rispettivamente, con una percentuale di incidenza di 19,6 per 100 anni-paziente nella coorte di pazienti con artrite psoriasica rispetto a 12,2 nella coorte con psoriasi (Tabella 1). L'incidenza di infezioni è risultata più elevata nei pazienti con artrite psoriasica rispetto a quelli con psoriasi e, in particolare, è stata maggiore nei pazienti trattati con farmaci biologici. In questa casistica la percentuale di infezioni è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con artrite reumatoide [2].
- Hagberg et al, hanno confrontato il tasso di incidenza di tumori e infezioni nei pazienti affetti da psoriasi e pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti con artrite psoriasica hanno più infezioni opportunistiche rispetto a pazienti non affetti da artrite psoriasica (Figura 2). Inoltre, sia nella corte di pazienti con artrite psoriasica

**Tabella 1.** Caratteristiche delle infezioni riscontrate in entrambe le coorti di pazienti [2].

Characteristics	PsA	PsC	p
Total no. infections	498	74	
Infection type			0.057
Bacterial	312 (63)	56 (76)	
Viral	167 (34)	15 (20)	
Other	19 (4)	3 (4)	
Infection site			0.001
Gastrointestinal	11 (2)	4 (6)	
Genitourinary	66 (14)	11 (15)	
Lung	105 (23)	9 (12)	
Sinus	58 (13)	5 (7)	
Skin	72 (16)	14 (19)	
Unknown	21 (5)	4 (6)	
Upper respiratory	47 (10)	0 (0)	
Other	83 (18)	25 (35)	
Treatment of infection with antibiotics	313 (63)	57 (77)	0.019
Type of antibiotics			0.22
Intravenous	24 (8)	1 (2)	
Oral	280 (89)	55 (96)	
Both	9 (3)	1 (2)	
Infection requiring hospitalization	10 (2)	2 (3)	0.66

**Figura 2.** Incidenza cumulativa delle infezioni opportunistiche nella coorte di pazienti con artrite psoriasica e nella coorte di confronto [4].



**FIGURE 4.** Cumulative incidence of opportunistic infections in the PsA and comparison cohorts.

**Tabella 2.** Hazard ratio relativo alla mortalità per causa specifica [5].

	Age and sex adjusted		Multivariable adjusted	
	PsA HR (95%CI)	RA HR (95% CI)	PsA HR (95% CI)	RA HR (95% CI)
Cardiovascular	1.09 (0.91, 1.32)	1.55 (1.44, 1.66)	1.04 (0.85, 1.29)	1.42 (1.3, 1.54)
Respiratory	0.97 (0.79, 1.20)	1.85 (1.72, 2.01)	0.95 (0.76, 1.18)	1.45 (1.33, 1.59)
Malignancy	1.03 (0.86, 1.25)	1.18 (1.08, 1.28)	1.04 (0.85, 1.27)	1.07 (0.98, 1.18)
Infection	1.05 (0.79, 1.39)	2.21 (2.00, 2.44)	0.97 (0.72, 1.32)	1.81 (1.62, 2.03)

che in quella di controllo, la proporzione di infezioni opportunistiche è risultata più del doppio nelle donne rispetto agli uomini e più alta nei pazienti più giovani e in quelli più anziani. Infine, la proporzione di infezioni è risultata più elevata nei pazienti trattati con corticosteroidi [4].

- Nello studio di Ogdie et al. (2017), la mortalità complessiva e il rischio di mortalità specifico per causa infettiva non sono risultati più elevati nei pazienti con artrite psoriasica, mentre risultavano elevati nei pazienti con artrite reumatoide, tranne che per i decessi dovuti a suicidio (Tabella 2). I pazienti con artrite reumatoide hanno mostrato un aumento del rischio di morte per malattie cardiovascolari, respiratorie, tumorali e infettive [5].
- È stato osservato che i fattori di rischio per lo sviluppo di infezione nel paziente con artrite psoriasica sono le infezioni latenti, una storia di infezioni, il diabete, l'età e livelli di immunosoppressione [3].

**Tabella 3.** Fattori di rischio per sviluppo di infezioni nel paziente con artrite psoriasica.

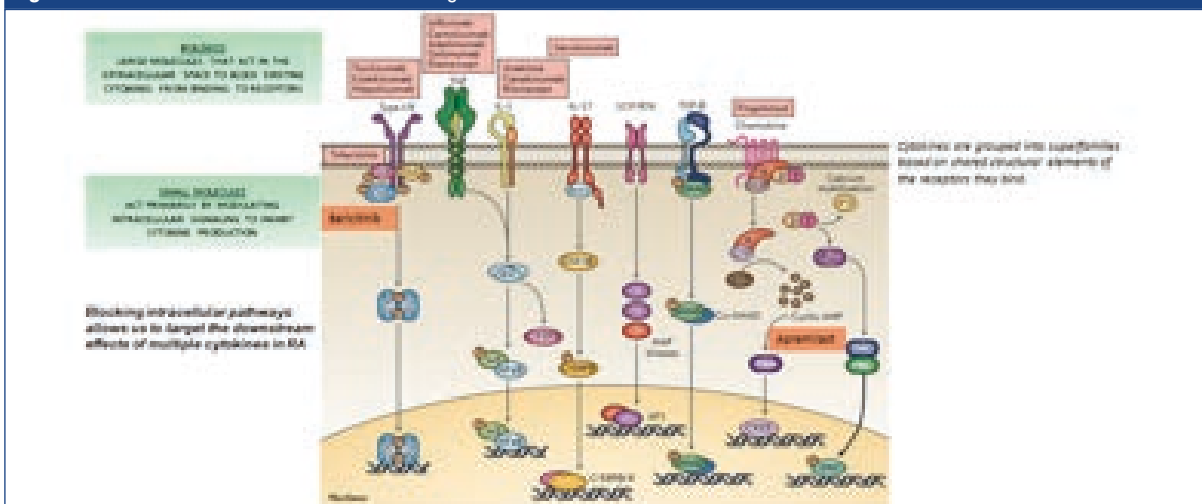
Infezioni latenti  
Storia di infezioni  
Comorbidità  
Diabete  
BPCO  
Età  
Attività di malattia  
Paese d'origine  
Fattori ambientali  
Livelli di immunosoppressione

### 3. FARMACI BIOLOGICI E RISCHIO INFETTIVO

#### a. Meccanismo d'azione dei farmaci biologici

- Il trattamento delle malattie reumatiche è stato rivoluzionato dall'introduzione dei farmaci biologici. La targeted therapy è stata sviluppata per intervenire a vari livelli nel pathway dell'infiammazione [6, 7].

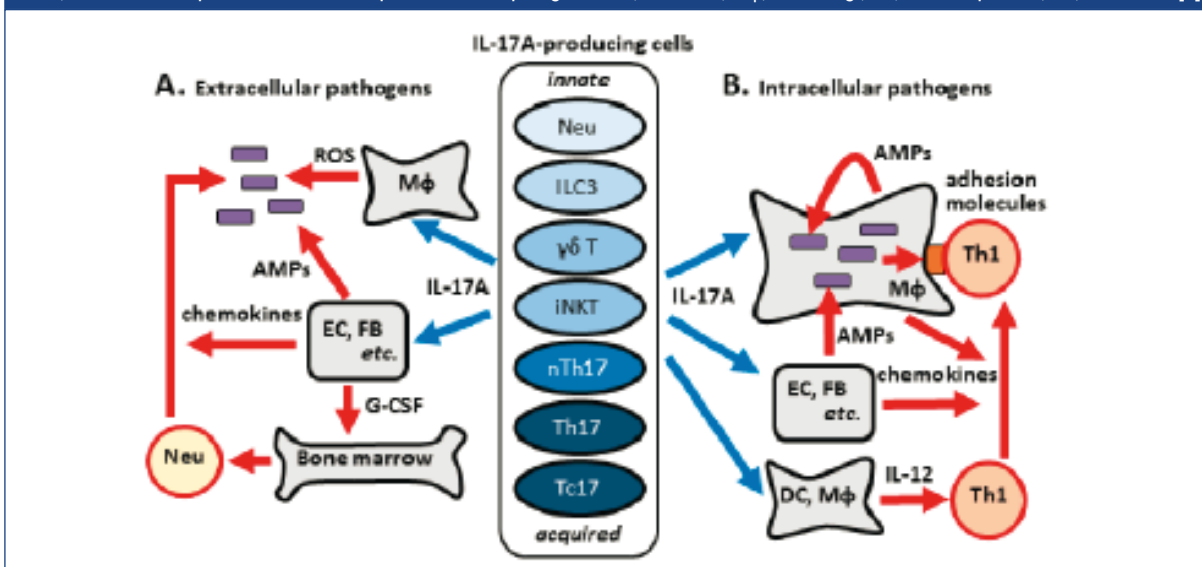
**Figura 3.** Meccanismo d'azione dei farmaci biologici utilizzati nel trattamento delle malattie reumatiche.



#### Ruolo dell'asse IL23/Th17 nelle infezioni

- Nell'immunità innata e acquisita l'IL17 partecipa alla risposta protettiva attraverso l'eliminazione di agenti patogeni mediata da neutrofili e peptidi antimicrobici. L'IL17 viene prodotta o attraverso i linfociti Th17 nell'immunità acquisita, a seguito della stimolazione da parte dell'IL23, o, direttamente, da differenti tipi di cellule dell'immunità innata (Figura 4) [8].

**Figura 4.** Meccanismo dell'immunità dipendente dall'IL-17A contro patogeni extra (A)- ed intra (B)-cellulari. L'IL-17A è prodotta da diverse cellule dell'immunità innata ed acquisita durante le infezioni batteriche. L'IL17A induce diversi effettori come indicato dalle frecce rosse, e stimola la risposta infiammatoria per eliminare i patogeni. Neu, neutrofili; Mφ, macrofagi; EC, cellule epiteliali; FB, fibroblasti [8].



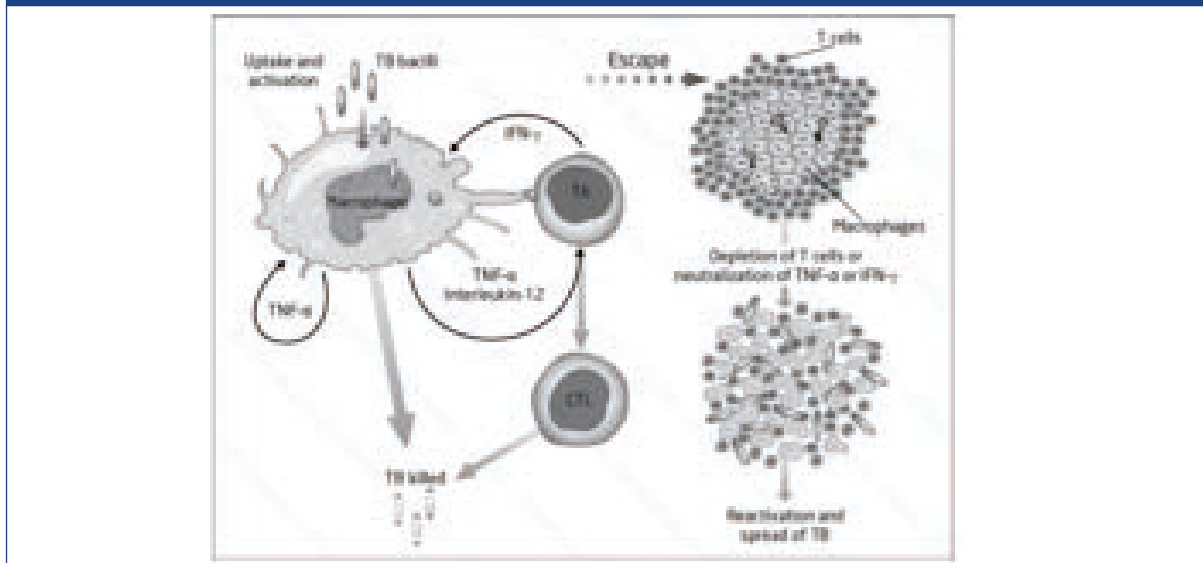
## b. Infezioni

- Haddad et al., hanno valutato anche il tasso di incidenza di diverse tipologie di infezioni presenti nei pazienti con psoriasi e artrite psoriasica e identificato i fattori associati a queste infezioni nei pazienti affetti da artrite psoriasica. I fattori associati all'infezione nell'artrite psoriasica sono risultati: il sesso femminile e il trattamento biologico. Di contro, è stato osservato che altri indicatori dell'attività della malattia come il conteggio delle articolazioni attive, il PASI score e il trattamento con DMARD non erano associati all'infezione [2].
- I dati raccolti in una metanalisi di studi clinici randomizzati hanno suggerito che l'uso degli inibitori del fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNFi) è associato ad un aumento del rischio di infezioni gravi. Tuttavia, questi studi sono stati condotti principalmente su pazienti con artrite reumatoide [9].
- Secondo Minozzi et al. (2016) l'associazione tra l'uso di farmaci anti-TNF ed eventi avversi infettivi non è chiara, nonostante le evidenze supportino l'ipotesi che l'uso di farmaci anti-TNF aumenti significativamente il rischio di infezioni. La metanalisi di Minozzi et al. ha mostrato un aumento del numero di infezioni (20%), di infezioni gravi (40%) e di tubercolosi (25%) associate all'uso di farmaci anti-TNF in pazienti adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica o spondilite anchilosante rispetto al placebo o a nessun trattamento, mentre i dati relativi alle infezioni opportunistiche sono risultati scarsi [10].

## Tubercolosi

- Recenti evidenze hanno mostrato che il signaling fisiologico mediato dal TNF è compromesso dagli antagonisti del TNF, portando all'esacerbazione dell'infezione cronica associata alla formazione e al mantenimento di granulomi aberranti (Figura 5) [11].
- Sebbene gli anticorpi monoclonali anti-TNF- $\alpha$ , sia quelli diretti verso il recettore che quelli diretti verso la molecola, sembrano essere associati ad un rischio ugualmente elevato di causare lo sviluppo di nuove infezioni di tubercolosi, gli agenti diretti verso la molecola, sembrano essere maggiormente correlati alla riattivazione dell'infezione della tubercolosi latente [12].
- Il trattamento con gli anticorpi monoclonali infliximab e adalimumab è risultato associato ad un rischio più elevato di riattivazione della tubercolosi rispetto all'etanercept. Gli studi clinici su certolizumab pegol e golimumab hanno evidenziato una percentuale di tubercolosi significativamente più elevata rispetto ai precedenti

**Figura 5.** Meccanismo di riattivazione della tubercolosi (TB) [11].





anti-TNF, anche se bisogna evidenziare che questi trial sono stati condotti in paesi ad alta endemia di tubercolosi nella popolazione. E' stato osservato che percorsi efficaci di screening e profilassi hanno portato ad una diminuzione del rischio nei paesi con bassa prevalenza di tubercolosi. Inoltre, le altre classi di terapie biologiche non sembrano essere associate ad un aumento del rischio di tubercolosi (Tabella 4)[13, 14].

**Tabella 4.** Casi di tubercolosi segnalati dai registri nazionali e dalla sorveglianza post marketing [14].

Biologic	Country; patient N°	TB cases	IR	Expected IR/100/year (WHO)	Reference
Tocilizumab	Japan; 3881	4	0,22	15-100	[116]
	Japan; 302	0	0	15-100	[115]
	France; 1303	0	0	10-24	[142]
	Germany; 370	0	0	10-24	[143]
Rituximab	Germany; 2484	1	0,12	10-24	[145]
	Greece; 234	0	0	10-24	[144]
	Taiwan; 763	2	0,38	15-100	[140]
Abatacept	France; 682	0	0	10-24	[171]
	Japan; 231	0	0	15-100	[172]
Ustekinumab	Worldwide; 3474	0	0	NA	[180]
Secukinumab	Unavailable data	NA	NA	NA	NA

WHO: World Health Organization-estimated incidence of TB, 2016; NA: not applicable.

- La revisione della letteratura effettuata da Cantini et al. nel 2015 ha confermato che il rischio di tubercolosi è più elevato nei pazienti trattati con gli agenti monoclonali anti-TNF. Inoltre, è stato osservato un basso rischio per l'etanercept e un rischio basso o assente per i farmaci biologici non anti-TNF, in particolare ustekinumab. Infine, è stato possibile identificare i pazienti a basso, medio e alto rischio di riattivazione della tubercolosi in modo da poter selezionare i farmaci biologici più opportuni per il trattamento di ciascun paziente. Tale distinzione è stata effettuata sulla base delle caratteristiche demografiche e cliniche e delle terapie non biologiche, precedenti o in corso, a cui è stato sottoposto il paziente (Tabella 5) [15].

**Tabella 5.** SAFEBIO: linee guida per la scelta dei biologici nei pazienti stratificati in diverse categorie di rischio di tubercolosi [15].

Disease	Risk factors	Risk category	First biologic choice
Psoriatic arthritis	DMARD + CS + no host-related RF	Low	Any
	DMARD + CS + 1 minor host-related RF	Intermediate	ETN, UTK
	DMARD + CS + ≥ 2 minor host-related RFs	High	UTK
	DMARD + CS + 1 major host-related RF		

Disease	Disease activity	Treatment <sup>a</sup>
Peripheral psoriatic arthritis	Low (DAS28: <3.2)	NSAIDs, analgesics, SSZ. Restart biologics after 6 months of therapy for active TB.
	Moderate (DAS28: 3.3-5.0)	After 2-month therapy for active TB, it is possible to use CS (as low as possible dose) + MTX or CsA. Restart biologics after 6 months of therapy for active TB.
	High (DAS28: >5.1)	After 2-month therapy for active TB it is possible to restart a low risk biologic, preferably UTK and ETN as second choice

## Infezioni opportunistiche

- Secondo lo studio di Hagberg et al. (2016), i pazienti con artrite psoriasica hanno più infezioni opportunistiche. I risultati hanno suggerito che l'esposizione al trattamento sistemico aumenta il tasso di infezioni opportunistiche in entrambe le coorti (Tabella 6) [4].

**Tabella 6.** Casi di infezioni opportunistiche in pazienti sottoposti ai diversi trattamenti per l'artrite psoriasica [4].

	Cases <sup>a</sup>	PY	IR/1000 PYs (95% CI)	IRR (95% CI)
<b>PsA treatment<sup>b</sup></b>				
No PsA drug Rx	989	45,979	21.5 (20.2–22.9)	1.00 (reference)
PsA drug Rx	421	11,461	36.7 (33.3–40.4)	1.71 (1.52–1.91)
DMARDs/TNF- $\alpha$	377	10,624	35.5 (32.0–39.3)	1.65 (1.47–1.86)
Immunosuppressant	34	841	40.4 (28.0–56.5)	1.88 (1.34–2.65)
Corticosteroid	23	211	109.1 (69.1–163.7)	5.07 (3.35–7.66)

<sup>a</sup>Cases could have received more than 1 category of PsA drug and therefore be counted more than once.

<sup>b</sup>Case considered exposed if last PsA drug prescription occurred 1 month or less before infection diagnosis date.

## Infezioni virali: riattivazione dell'HBV con la terapia biologica

- La metanalisi di Cantini et al. del 2014 ha riportato una prevalenza relativamente bassa di riattivazione dell'HBV in pazienti trattati con agenti anti-TNF- $\alpha$  per condizioni reumatiche e dermatologiche. Il tasso di riattivazione cumulativo per tutti i pazienti inclusi, così come per quelli con artrite reumatoide, è risultato molto più elevato nei portatori di HBV cronici conclamati rispetto ai portatori d'infezione occulta [16].
- Sebbene la proporzione di riattivazione dell'HBV sia relativamente bassa nei pazienti trattati con anti-TNF- $\alpha$  per condizioni reumatiche e dermatologiche, dovrebbe essere raccomandata la profilassi antivirale nei pazienti con infezione cronica da HBV conclamata [16].

## L'HIV e la terapia con farmaci biologici

- Fink et al. hanno effettuato una revisione sistematica della letteratura disponibile in riferimento all'efficacia e alla sicurezza della terapia biologica utilizzata nel trattamento delle condizioni infiammatorie in individui con infezione da HIV. Questa revisione sistematica ha identificato 37 casi di trattamento con 6 diversi agenti biologici in riferimento a 10 condizioni infiammatorie diverse. In generale, l'efficacia degli agenti studiati è risultata paragonabile a quella riscontrata nel trattamento dei pazienti non infetti da HIV. Inoltre, è stato osservato che il trattamento con farmaco biologico non modulava la replicazione di HIV, includendo anche i pazienti che non ricevevano terapia antiretrovirale al momento della terapia biologica [17].
- In base alla letteratura ad oggi disponibile, non è possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia e la sicurezza degli agenti biologici nel trattamento di pazienti con infezione da HIV, tuttavia, sembrano esserci dati sufficienti per giustificare l'inclusione di soggetti con infezione da HIV con controllo virologico in studi sperimentali futuri [17].

## 4. INIBIZIONE DELL'IL12/23 E INFEZIONI

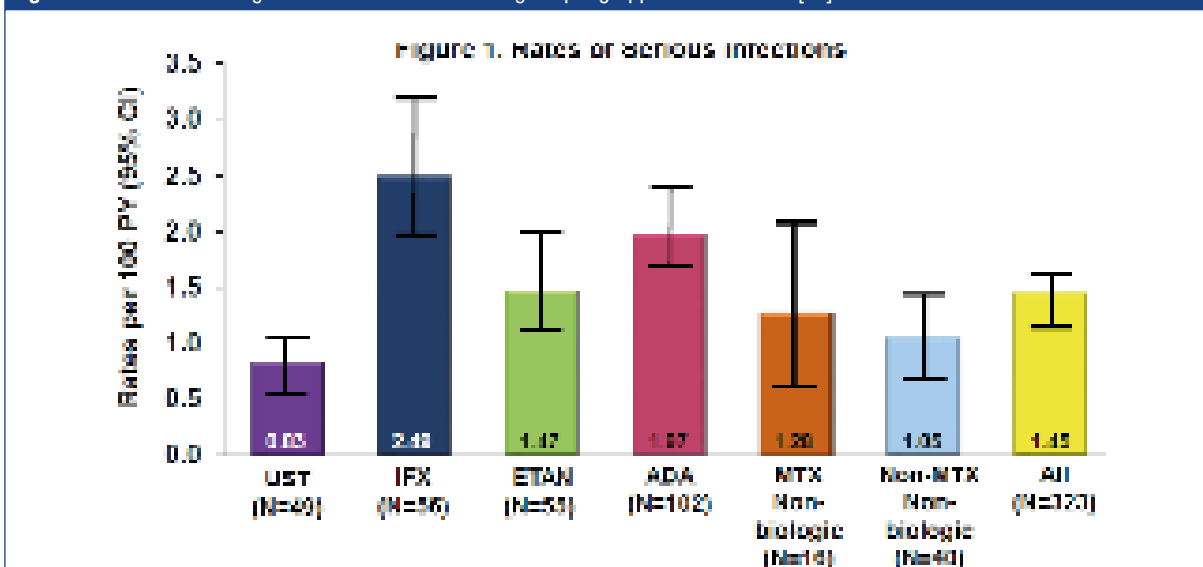
- Sono stati analizzati i dati di sicurezza integrati dei trial registrativi di ustekinumab: 3 sull'artrite psoriasica, 5 sulla malattia di Crohn e 4 sulla psoriasi. Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose di ustekinumab o placebo [18].
- Ad un anno di follow-up, il numero di infezioni è risultato numericamente inferiore nei gruppi di pazienti trattati con ustekinumab [122,16; 128,72 eventi/100 anni-paziente: (CI 95%)] rispetto al placebo (120,94; 138,27) nelle diverse tipologie di pazienti; così come le infezioni gravi sono state numericamente inferiori nei pazienti trattati con ustekinumab [2,10; 3,05 eventi/100 anni-paziente: (CI 95%)] rispetto al placebo (2,76; 6,00) [18].
- Nel complesso, i tassi di infezioni, comprese le infezioni gravi, sono risultati comparabili nei pazienti trattati con ustekinumab e quelli che hanno assunto placebo in tutte le indicazioni (Tabella 7) [18].

**Tabella 7.** Tassi di infezioni nei pazienti trattati con ustekinumab rispetto al placebo [18].

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo	UST	Placebo	UST	Placebo	UST	Placebo	UST
Pts treated	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Pt years of follow-up (Wks)	12.93	42.8	19.9	43.4	19.12	32.89	17.05	39.96
<b>Event rate per 100 PY</b>								
Infections	120.71	137.4	102.75	78.04	145.09	131.94	129.38	125.41
Serious Infections	1.65	1.4	0.69	0.94	0.92	0.42	4.15	1.54

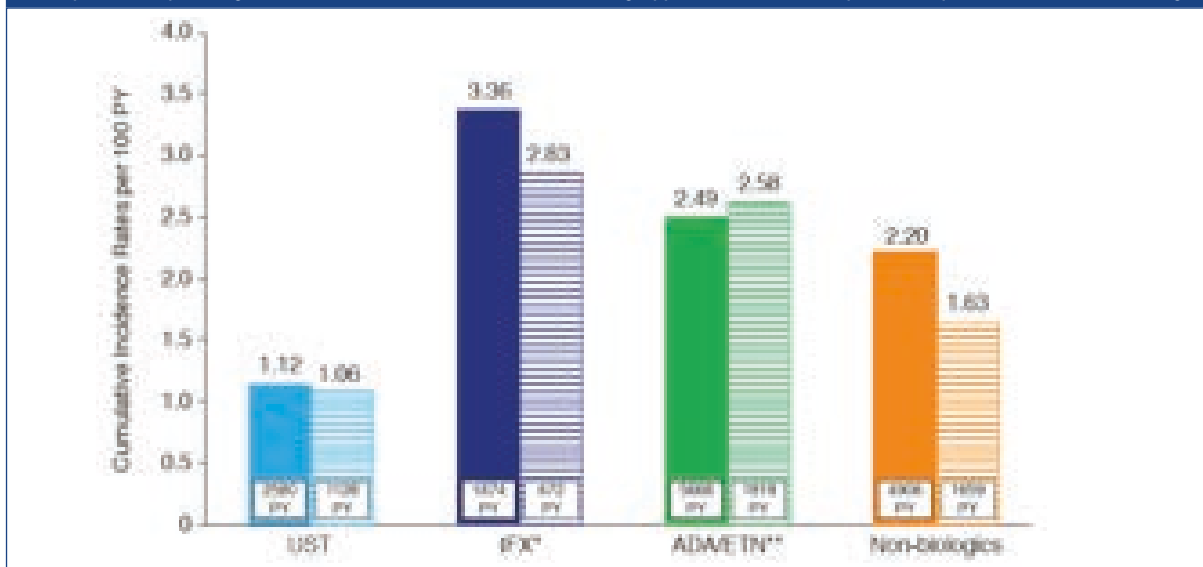
- In merito alle infezioni opportunistiche, nei programmi di fase 2/fase 3 sono state riscontrate solo 3 gravi infezioni opportunistiche nei pazienti trattati con ustekinumab [18].
- Nel registro PSOLAR è riportato che il tasso di incidenza cumulativo di infezioni gravi è stato 1,45 per 100 anni-paziente (n= 323) considerando tutte le coorti di trattamento e le percentuali sono state rispettivamente 0,83, 1,47, 1,97 e 2,49 per 100 anni-paziente nelle coorti trattate con ustekinumab, etanercept, adalimumab e infliximab; 1,05 e 1,28 per 100 anni-paziente, rispettivamente, nelle coorti non metotrexato/non biologici e metotrexato/non biologici (Figura 6) [19].

**Figura 6.** Tassi di infezioni gravi. N= numero di infezioni gravi per gruppo di trattamento [19].



- Anche nel sottogruppo di pazienti del registro PSOLAR con artrite psoriasica (4316 pazienti con autodiagnosi di artrite psoriasica, di cui 1719 con PsA confermata da un reumatologo) è riportato che ustekinumab ha un tasso di incidenza cumulativa per 100 anni-pazienti inferiore rispetto agli altri gruppi di trattamento (Figura 7) [19].

**Figura 7.** Tasso di incidenza cumulativa per 100 anni-paziente nei vari gruppi di trattamento [19]. Colonna a riempimento intero= pazienti che hanno riferito di avere artrite psoriasica; colonna a righe= pazienti con artrite psoriasica confermata. \*Questo gruppo include anche pazienti esposti a golimumab, ma mai ad infliximab. \*\*Questo gruppo ha incluso anche pazienti esposti ad altri farmaci biologici.



- Le infezioni gravi segnalate più comunemente nei pazienti con artrite psoriasica sono state cellulite e polmonite (Tabella 8) [20].

**Tabella 8.** Infezioni gravi segnalate più comunemente nei pazienti con artrite psoriasica [20]. †Questo gruppo ha incluso anche pazienti esposti a golimumab, ma mai esposti ad infliximab (n=19); ‡ In questo gruppo, il 98,1% (n=565) dei pazienti è stato esposto ad adalimumab e/o etanercept, con il resto esposto ad altri prodotti biologici.

	Patients With Confirmed PsA				All (5279 PY)
	UST (1910 PY)	IFX (1305 PY)	ADA/ETN† (1864 PY)	Non-biologic Therapies (400 PY)	
Cellulitis	0.63 (12)	0.45 (6)	0.38 (7)	0.50 (2)	0.49 (26)
Pneumonia	0.30 (2)	0.54 (6)	0.32 (6)	0.25 (1)	0.28 (15)
Pyelonephritis	0.05 (1)	0.18 (2)	0.11 (2)	0	0.09 (5)
Diverticulitis	0.05 (1)	0.09 (1)	0.11 (2)	0	0.08 (4)
Device related infection	0	0.09 (1)	0.11 (2)	0	0.06 (3)
Necrotizing fasciitis	0	0.09 (1)	0.11 (2)	0	0.06 (3)
Sepsis	0.30 (2)	0	0.05 (1)	0	0.06 (3)
Septic shock	0.05 (1)	0.09 (1)	0.05 (1)	0	0.06 (3)

- Una storia di infezioni significative, psoriasi più grave (PGA 4,5), diabete e uso di farmaci biologici diversi dall'ustekinumab (come gruppo combinato) sono risultati significativamente associati ad un aumento del rischio di infezioni gravi [20].

- L'età, il sesso, l'etnia, il BMI, la durata della psoriasi, il fumo, una storia clinica caratterizzata dall'uso di farmaci biologici o di immunomodulatori e l'uso corrente di ustekinumab e immunomodulatori non sono risultati associati ad un aumento del rischio di infezioni gravi [20].
- In definitiva, i risultati hanno suggerito che il rischio di infezioni gravi è più elevato nei pazienti trattati con biologici diversi dall'ustekinumab (come gruppo combinato) rispetto ai pazienti che non sono stati trattati con farmaci biologici. Inoltre, non è stato riscontrato un aumento del rischio di infezioni gravi nei pazienti trattati con ustekinumab o immunomodulatori [20].

## Conclusioni

- I pazienti con artrite psoriasica sono caratterizzati da aumento del rischio di infezioni, principalmente a causa dei trattamenti cui sono sottoposti.
- In ogni caso, in questi pazienti, non sembra esserci un aumento della mortalità dato dagli eventi infettivi.
- I pazienti trattati con farmaci biologici hanno mostrato un aumento del rischio di infezioni gravi e della riattivazione della tubercolosi latente.
- Sono state riscontrate delle differenze nel rischio associato al trattamento con i diversi farmaci biologici.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Pappa V, Anagnostopoulos A, Bouronikou E, et al. 1. Noster R. et al. IL-17 and GM-CSF expression are antagonistically regulated by human T helper cells. *Sci Transl Med*. 2014 Jun 18;6(241):241ra80
2. Haddad A. et al. The Incidence and Predictors of Infection in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Longitudinal Observational Cohorts. *The Journal of Rheumatology* 2016; 43:(2) 362-6
3. Mori S. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLoS ONE* 12(6): e0179179. 2017
4. Hagberg et al. Rates of Cancers and Opportunistic Infections in Patients With Psoriatic Arthritis Compared With Patients Without Psoriatic Arthritis. *J. Clin Rheumatol* 2016;22: 241-247
5. Ogdie A et al. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):907-911
6. Wallis D. Infection risk and biologics: current update. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):404-9.
7. Nestle FO et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85
8. Matsuzaki G. et al. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol*. 2017
9. Bongartz T. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 May 17;295(19):2275-85
10. Minozzi S. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34
11. Kapil B. Anti-TNF- $\alpha$  Therapy and Tuberculosis: Theoretical and Practical Considerations. *CML Dermatology*, Volume 15 Issue 4
12. Xie X. et al. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- $\alpha$  biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Aug;47(4):268-74
13. Lahiri M. et al. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):290-305
14. Cantini F. et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients With Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-Tnf-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:8909834
15. Cantini F. et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):503-9
16. Cantini F. et al. HBV Reactivation in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) Agents for Rheumatic and Dermatologic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:926836.
17. Fink DL et al. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS OnlineFirst*, published on October 12, 2016
18. Gensler et al. SAT0465 An integrated safety data analysis across all phase ii and phase iii clinical programs for ustekinumab in psoriatic arthritis, crohn's disease, and psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:950 (EULAR 2017)
19. Kalb R. et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis. Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):961-9
20. Ritchlin R. et al. EULAR 2016, P0439



